

Rec'd PCTO
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

09 FEB 2005

20.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 8月 9日

REC'D 16 MAY 2003

出願番号

Application Number:

特願2002-233041

[ST.10/C]:

[JP2002-233041]

出願人

Applicant(s):

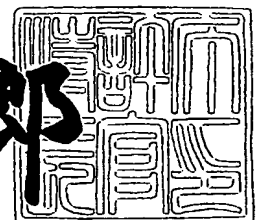
財団法人名古屋産業科学研究所
財団法人岐阜県国際バイオ研究所

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3031655

【書類名】 特許願

【整理番号】 C02005

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C12N 15/09

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県名古屋市緑区ほら貝 2 - 8 2 - 3 グローリアス
 緑区ほら貝 7 0 2 号

 【氏名】 山田 芳司

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県名古屋市緑区神の倉 3 - 9 8

 【氏名】 横田 充弘

【特許出願人】

 【持分】 003/004

 【識別番号】 598091860

 【氏名又は名称】 財団法人名古屋産業科学研究所

【特許出願人】

 【持分】 001/004

 【識別番号】 500572649

 【氏名又は名称】 財団法人岐阜県国際バイオ研究所

【代理人】

 【識別番号】 100114362

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 萩野 幹治

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 102751

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0200890

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下の工程(a)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(a) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、
- (2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、
- (5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び
- (6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型。

【請求項 2】 以下の工程(b)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(b) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、
- (8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、
- (10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び
- (11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型

【請求項 3】 以下の工程(c)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(c) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (12) E-セレクトリン遺伝子の塩基番号561位の多型、
- (13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

【請求項4】 以下の工程(d)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(d) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

【請求項5】 以下の工程(i)～(iii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、

(4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、

(5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型、

(ii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(iii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項6】 以下の工程(iv)～(vi)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(iv)核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(7)トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、

(10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び

(11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型

(v)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(vi)決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項7】 以下の工程(vii)～(ix)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(vii)核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(12)E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型、

(13)脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、

(14)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、

(15)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(16)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(viii)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(ix)決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項8】 以下の工程(x)～(xii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(x)核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(19)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(xi)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(xii)決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項9】 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

(2)グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(4)G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸

(5)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

(6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

【請求項10】 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸
、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を
解析するための核酸。

【請求項 1 1】 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以
上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための
核酸、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核
酸、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多
型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、
及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核
酸。

【請求項 1 2】 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以
上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多
型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するた
めの核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、

(21) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

(22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

【請求項 1 3】 以下の(1)～(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(1) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

(2) グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3 サブユニット 遺伝子の825位の多型を解析するための核酸

(5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

(6) アンギオテンシノーゲン 遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

【請求項 1 4】 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン 遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸

(10) トロンボポイエチン 遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、及び

(11) 血小板活性化因子 アセチルヒドロラーゼ 遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

【請求項 1 5】 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以

上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(12)E-セレクチン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13)脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

(17)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

【請求項 1 6】 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、

(21)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

(22)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】

本発明は冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子を利用した検出方法に関する。詳しくは冠動脈形成術後の再狭窄に関連する複数の遺伝子の多型を利用した検出方法及び該方法に用いられるキットに関する。冠動脈形成術後の再狭窄の

スク診断として本発明を利用することができる。

【0002】

【従来の技術】

冠動脈形成術は冠動脈疾患の治療として広く行われているが、再狭窄が大きな問題である (McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1998; 318:1734-7.)。冠動脈内ステントの使用により再狭窄の頻度は減少したが、依然として10-20%の再狭窄が認められる (Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994;331:489-95.)。高血圧・糖尿病・高脂血症・不安定狭心症・高度冠動脈狭窄および長い狭窄病変などの多くの臨床所見・血管造影所見が冠動脈形成術後再狭窄のリスクを増加させることが報告されてきたが (Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. J Am Coll Cardiol 1991;18:647-56.; Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL 3rd, King SB 3rd. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? J Am Coll Cardiol 1993;21:6-14.; Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:79-89.; Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. Circulation 1995;91:2140-50.)、再狭窄の分子メカニズムは未だ不明である。ヒトの血管内超音波による研究から、バルーン拡張術では慢性リモデリング (血管収縮) が主要なメカニズムであり (Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.)、ステント内再狭窄では新生内膜の肥厚が最も重要なメカニズムであ

ることが報告された (Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.)。冠動脈形成術後再狭窄を予防するための一つの方法は再狭窄感受性遺伝子を同定することである。今までにゲノム疫学的研究によりアンギオテンシン変換酵素 (Amant C, Bauters C, Bodart J-C, et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. Circulation 1997;96:56-60.; Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 1998;97:147-154.)、アンギオテンシノーゲン (Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Sci 2000;99:19-25.)、アポリポタンパクE (van Boekxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein ε4 homozygosity-a determinant of restenosis after coronary angioplasty. Atherosclerosis 1994;110:195-202.)、血小板糖タンパクIIIa (Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet 1997;350:1217-1219.)、ストロメライシン-1 (Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, Luong L, Bertrand M, Amouyel P. The 5A6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) as a risk factor for restenosis. Eur Heart J 2002;23:721-725.)などの遺伝子多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステント内再狭窄との関連が報告されているが、再狭窄感受性遺伝子は未だ十分に同定されていない。

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

以上のように、今までに数多くの遺伝子多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連解析が行われてきた。しかし多くの研究についてはその意義について一定の見解

は得られていない。その主な理由は多くの研究においては対象集団の大きさが十分でないことと、遺伝子多型のみならず環境因子が人種間で異なっていることに起因する。さらに、たとえ再狭窄との関連が認められたとしても、大規模集団における解析では相対危険度（オッズ比）が低いのが一般的である。

本発明は以上の背景に鑑みなされたものであって、その目的は高精度で予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供することである。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、以上の目的を達成するために数種類の公的データベースを用いて冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定される71遺伝子を抜粋し、遺伝子の機能変化との関連が予想されるものなどを中心に112多型を選択した。続いて、この71遺伝子112多型に関して心筋梗塞との関連解析を心筋梗塞445例と対照464例について行い、男性で19個、女性で18個の一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）が心筋梗塞発症と関連することを見出したが（Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals(in press).）、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補遺伝子も含まれていた。そこで、これらのSNPと冠動脈形成術後再狭窄との関連について大規模関連解析を行った。その結果、冠動脈形成術後再狭窄と関連するSNPを男性で10個、女性で7個同定することに成功した。更に、これらの多型を組み合わせることで解析することにより、多因子ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodによって、冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術後再狭窄においては男性で15.09、女性で44.54を呈し、ステント内再狭窄では男性で6.64、女性で117.83を呈し、過去に報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。この結果から、これらのSNPの中から複数のSNPを選択し、各SNPを解析した結果を組み合わせることで用いれば、信頼性が高く、予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断が行えるとの知見が得られた。本発明は以上の知見に基づくものである。

って、次の構成を提供する。

[1] 以下の工程(a)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(a) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、
- (2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、
- (5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び
- (6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型。

[2] 以下の工程(b)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(b) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、
- (8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、
- (10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び
- (11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型

[3] 以下の工程(c)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(c) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (12) E-セレクチン遺伝子の塩基番号561位の多型、
- (13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、
- (14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、
- (15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、
- (16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び
- (17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

[4] 以下の工程(d)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(d)核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(19)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

[5] 以下の工程(i)～(iii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i)核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(1)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(2)グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、

(4)G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、

(5)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び

(6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型。

(ii)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(iii)決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[6] 以下の工程(iv)～(vi)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(iv)核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(7)トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型

(v) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(vi) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[7] 以下の工程(vii)～(ix)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(vii) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(12) E-セレクチン遺伝子の塩基番号561位の多型、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(viii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(ix) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[8] 以下の工程(x)～(xii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(x) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型、

(19)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(xi)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(xii)決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[9] 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1)アポリ ポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

(2)グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(4)G-プロ テイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸

(5)アポリ ポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

(6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

[1 0] 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる 遺伝子型検出用キット、

(7)トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸

(10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸

、及び

(11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

[1 1] 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12)E-セレクトリン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13)脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

(17)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

[1 2] 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19)アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、

(21)グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

(22)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

[1 3] 以下の(1)～(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

- (1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸
- (2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、
- (4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸
- (5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び
- (6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

[1 4] 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

- (7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸
- (8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、
- (9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸
- (10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、及び
- (11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

[1 5] 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

- (12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、
- (13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、
- (14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、
及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

[16] 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、

(21) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明の第1の局面は核酸試料の遺伝子型を検出する方法に関し、その一態様は以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。他の態様としては、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。尚、以上の工程の結果得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定することにより冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求めることができる。

(1) アポリポプロテインE (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号3932位の多型 : 3932T→C (以下、「ApoE(3932T→C)多型」ともいう)

(2) グリコプロテインIa (Glycoprotein Ia) 遺伝子の塩基番号1648位の多型 : 1648A→G (以下、「GPIa(1648A→G)多型」ともいう)

(3) 腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α) 遺伝子の塩基番号-863位の多型 : -863C→A (以下、「TNF α (-863C→A)多型」ともいう)

(4) G-プロテイン β 3サブユニット (G-protein β 3 subunit) 遺伝子の塩基番号825位の多型 : 825C→T (以下、「G-プロテイン β 3(825C→T)多型」ともいう)

(5) アポリポプロテインC-III (Apolipoprotein C-III) 遺伝子の塩基番号-482位の多型 : -482C→T (以下、「ApoC-III(-482C→T)多型」ともいう)

(6) アンギオテンシノーゲン (Angiotensinogen) 遺伝子の塩基番号-6位の多型 : -6G→A (以下、「AGT(-6G→A)多型」ともいう)

(7) トロンボスポンジン4 (Thrombospondin 4) 遺伝子の塩基番号1186位の多型 : 1186G→C (以下、「TSP4(1186G→C)多型」ともいう)

(8) 腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α) 遺伝子の塩基番号-863位の多型 : -863C→A (以下、「TNF α (-863C→A)多型」ともいう)

(9) トロンボモジュリン (Thrombomodulin) 遺伝子の塩基番号2136位の多型 : 2136C→T (以下、「TM(2136C→T)多型」ともいう)

(10) トロンボポイエチン (Thrombopoietin) 遺伝子の塩基番号5713位の多型 : 5713A→G (以下、「TP0(5713A→G)多型」ともいう)

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (Platelet-activating factor acetylhydrolase) 遺伝子の塩基番号994位の多型 : 994G→T (以下、「PAF-AH(994G→T)多型」ともいう)

(12) E-セレクトイン (E-selectin) 遺伝子の塩基番号561位の多型 : 561A→C (以下、「Eセレクトイン(561A→C)多型」ともいう)

(13) 脂肪酸結合タンパク質2 (Fatty acid-binding protein 2) 遺伝子の塩基番号2445位の多型 : 2445G→A (以下、「FABP2 (2445G→A)多型」ともいう)

(14) グリコプロテインIb α (Glycoprotein Ib α) 遺伝子の塩基番号1018位の多型 : 1018C→T (以下、「GPIb α (1018C→T)多型」ともいう)

(15) プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 遺伝子の塩基番号-668位の多型: -668/4G→5G (以下、「PAI1(-668/4G→5G)多型」ともいう)

(16) パラオキシナーゼ (Paraoxonase) 遺伝子の塩基番号584位の多型: 584G→A (以下、「PON(584G→A)多型」ともいう)

(17) アポリポプロテインE (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号3932位の多型: 3932T→C (以下、「ApoE(3932T→C)多型」ともいう)

(18) プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 遺伝子の塩基番号-668位の多型: -668/4G→5G (以下、「PAI1(-668/4G→5G)多型」ともいう)

(19) アポリポプロテインC-III (Apolipoprotein C-III) 遺伝子の塩基番号-482位の多型: -482C→T (以下、「ApoC-III(-482C→T)多型」ともいう)

(20) パラオキシナーゼ (Paraoxonase) 遺伝子の塩基番号584位の多型: 584G→A (以下、「PON(584G→A)多型」ともいう)

(21) グリコプロテインIb α (Glycoprotein Ib α) 遺伝子の塩基番号1018位の多型: 1018C→T (以下、「GPIb α (1018C→T)多型」ともいう)

(22) アポリポプロテインE (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号3932位の多型: 3932T→C (以下、「ApoE(3932T→C)多型」ともいう)

【0006】

以上において3932T→Cのような表記は、当該塩基番号位置の多型が矢印の前又は後の塩基である二つの遺伝子型からなることを意味する。但し、-668/4G→5Gは塩基番号-668位から3'方向にG(グアニン)が連続して4個存在する遺伝子型と5個存在する遺伝子型からなる多型を意味する。

【0007】

各遺伝子における塩基番号は公共のデータベースであるGenBank (NCBI) に登録されている公知の配列を基準として表される。尚、配列番号1の塩基配列 (Accession No. M10065 J03053 J03054: Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds) において3932番目の塩基がアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基に相当する。同様に配列番号2の塩基配列 (Accession No. X170

33 M28249 : Human mRNA for integrin alpha-2 subunit) において1648番目の塩基がグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基に相当し、配列番号3の塩基配列 (Accession No. L11698 : Homo sapiens tumor necrosis factor alpha gene, promoter region) において197番目の塩基が腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基に相当し、配列番号4の塩基配列 (Accession No. M31328 : Human guanine nucleotide-binding protein beta-3 subunit mRNA, complete cds) において831番目の塩基がG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基に相当し、配列番号5の塩基配列 (Accession No. X13367 : Human DNA for apolipoprotein C-III 5'-flank) において936番目の塩基がアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基に相当し、配列番号6の塩基配列 (Accession No. X15323 : H.sapiens angiotensinogen gene 5' region and exon 1) において463番目の塩基がアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基に相当し、配列番号7の塩基配列 (Accession No. Z19585 : H.sapiens mRNA for thrombospondin-4) において1186番目の塩基がトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基に相当し、配列番号8の塩基配列 (Accession No. D00210 : Homo sapiens gene for thrombomodulin precursor, complete cds) において2136番目の塩基がトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基に相当し、配列番号9の塩基配列 (Accession No. L36051 : Human thrombopoietin gene, complete cds) において5753番目の塩基がトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基に相当し、配列番号10の塩基配列 (Accession No. U20157 : Human platelet-activating factor acetylhydrolase mRNA, complete cds) において996番目の塩基が血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基に相当し、配列番号11の塩基配列 (Accession No. M24736 : Human endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) mRNA, complete cds) において561番目の塩基がE-セレクチン遺伝子の561位塩基に相当し、配列番号12の塩基配列 (Accession No. M18079 J03465 : Human, intestinal fatty acid binding protein gene, complete cds, and an Alu repetitive element.) において2445番目の塩基が脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基に相当し、配列番号13の塩基配列 (Accession No. J02940 : Human platelet glycoprotein Ib alpha chain mRNA, complete cds) において524番目の塩基がグリコプロテインIb α 遺伝子の1018

位塩基に相当し、配列番号 1 4 の塩基配列 (Accession No. X13323: Human gene for plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 5'-flank and exon 1) において131番目の塩基がプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位塩基に相当し、配列番号 1 5 の塩基配列 (Accession No. M63012: H.sapiens serum paraoxonase (PON) mRNA, complete cds) において584番目の塩基がパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基に相当する。

【 0 0 0 8 】

本発明において「多型を解析する」とは、解析対象の遺伝子多型について核酸試料がどのような遺伝子型を有するかを調べることを意味し、多型が存在する位置の塩基（塩基配列）を調べることと同義である。典型的には、ApoE(3932T→C)多型の解析を例に採れば、核酸試料におけるアポリポプロテインEの遺伝子型がCC（3932位塩基が両アレル共にCのホモ接合体）、TC（3932位塩基がTのアレルとCのアレルとのヘテロ接合体）、及びTT（3932位塩基が両アレル共にTのホモ接合体）の中のいずれであるかを調べることを意味する。

【 0 0 0 9 】

上記の(1)～(6)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルーン拡張術を受けた日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(7)～(11)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

【 0 0 1 0 】

同様に、上記の(12)～(17)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルー

ン拡張術を受けた日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(18)～(22)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

【 0 0 1 1 】

ここで、原則的には解析する多型の数の増加に比例して核酸試料の遺伝子型がより細かく分類され、これによって一層予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断を行うことができる。かかる見地から、上記の(1)～(6)の多型の中でより多くの多型を解析して遺伝子型を検出することが好ましい。従って、(1)～(6)のすべての多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせて遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型を組み合わせて用いるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(1)、(2)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせて用いるのであれば(1)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせて用いるのであれば(1)、(3)、及び(4)を選択することが好ましい。

【 0 0 1 2 】

(7)～(11)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせて遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型

を組み合わせる用いるのであれば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(7)、(8)、(9)、及び(10)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(7)、(8)、及び(9)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせる用いるのであれば(7)及び(8)を選択することが好ましい。

【 0 0 1 3 】

(12)～(17)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち六つの多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型を組み合わせる用いるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(12)、(13)、(14)、(15)、及び(16)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせる用いるのであれば(12)、(13)、(14)、及び(15)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(12)、(13)、及び(14)を選択することが好ましい。

【 0 0 1 4 】

(18)～(22)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型を組み合わせる用いるのであれば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(18)、(19)、(20)、及び(21)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(18)、(19)、及び(20)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせる用いるのであれば(18)及び(19)を選択することが好ましい。

【 0 0 1 5 】

各遺伝子多型を解析する方法は特に限定されるものではなく、例えばアリル特異的プライマー（及びプローブ）を用い、PCR法による増幅、及び増幅産物の多型を蛍光又は発光によって解析する方法や、PCR(polymerase chain reaction)法

を利用したPCR-RFLP(restriction fragment length polymorphism: 制限酵素断片長多型)法、PCR-SSCP(single strand conformation polymorphism: 単鎖高次構造多型)法(Orita, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 86, 2766-2770(1989)等)、PCR-SSO(specific sequence oligonucleotide: 特異的配列オリゴヌクレオチド)法、PCR-SSO法とドットハイブリダイゼーション法を組み合わせたASO(allele specific oligonucleotide: アレル特異的オリゴヌクレオチド)ハイブリダイゼーション法(Saiki, Nature, 324, 163-166(1986)等)、又はTaqMan-PCR法(Livak, KJ, Genet Anal, 14, 143(1999), Morris, T. et al., J. Clin. Microbiol., 34, 2933(1996)), Invader法(Lyamichev V et al., Nat Biotechnol, 17, 292(1999)), プライマー伸長法を用いたMALDI-TOF/MS(matrix)法(Haff LA, Smirnov IP, Genome Res 7, 378(1997)), RCA(rolling cycle amplification)法(Lizardi PM et al., Nat Genet 19, 225(1998)), DNAチップ又はマイクロアレイを用いた方法(Wang DG et al., Science 280, 1077(1998)等)、プライマー伸長法、サザンブロットハイブリダイゼーション法、ドットハイブリダイゼーション法(Southern, E., J. Mol. Biol. 98, 503-517(1975))等、公知の方法を採用できる。さらに、解析対象の多型部分を直接シーケンスすることにより解析してもよい。尚、これらの方法を任意に組み合わせて多型解析を行ってもよい。

【 0 0 1 6 】

核酸試料が少量の場合には、検出感度ないし精度の面からPCR法を利用した方法(例えば、PCR-RFLP法)により解析することが好ましい。また、PCR法又はPCR法を応用した方法などの遺伝子増幅法により核酸試料を予め増幅(核酸試料の一部領域の増幅を含む)した後、上記いずれかの解析方法を適用することもできる。

一方、多数の核酸試料を解析する場合には、アレル特異的PCR法、アレル特異的ハイブリダイゼーション法、TaqMan-PCR法、Invader法、プライマー伸長法を用いたMALDI-TOF/MS(matrix)法、RCA(rolling cycle amplification)法、又はDNAチップ又はマイクロアレイを用いた方法等、多数の検体を比較的短時間で解析することが可能な解析方法を用いることが特に好ましい。

【 0 0 1 7 】

以上の方法では、各方法に応じたプライマーやプローブ等の核酸（本発明において、「多型解析用核酸」ともいう）が使用される。多型解析用核酸の例としては、解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分DNA領域）に相補的な配列を有する核酸を挙げることができる。また、解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分DNA領域）に相補的な配列を有し、当該多型部分を含むDNAフラグメントを特異的に増幅できるように設計された核酸（プライマー）を挙げることができる。このような核酸としては、例えばアポリポプロテインE遺伝子の3932位の多型が解析対象の場合には、3932位の塩基がT（チミン）であるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位の塩基がC（シトシン）であるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸が該当する。

【 0 0 1 8 】

多型解析用核酸の他の具体例としては、解析対象の多型部位がいずれかの遺伝子型である場合にのみ、当該多型部位を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットを挙げることができる。より具体的には、解析対象の多型部位を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、多型部位がいずれかの遺伝子型であるアンチセンス鎖の当該多型部位を含む部分DNA領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットを例示することができる。このような核酸セットとしては、アポリポプロテインE遺伝子の3932位の多型が解析対象の場合には、アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がT（チミン）であるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セット、又は3932位塩基がC（シトシン）であるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンス

プライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットが該当する。ここで、増幅される部分DNA領域の長さはその検出に適した範囲で適宜設定され、例えば50bp～200bp、好ましくは80bp～150bpである。より具体的には、例えばApoE(3932T→C)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。尚、以下の配列の下線部は多型に対応する部分を表す。また、配列中のNはA、T、C、及びGのいずれかであることを意味する。

アンチセンスプライマー

GGACATGGAGGACGTNCG : 配列番号 1 6、又は

CGGACATGGAGGACGTNTG : 配列番号 1 7

センスプライマー

CGCGGTACTGCACCAGGC : 配列番号 1 8

【 0 0 1 9 】

同様に、GPIa(1648A→G)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANA : 配列番号 1 9、又は

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA : 配列番号 2 0

アンチセンスプライマー

ACCAGTACTAAAGCAAATTAAACT : 配列番号 2 1

【 0 0 2 0 】

同様に、TNF α (-863C→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

GGCCCTGTCTTCGTTAANG : 配列番号 2 2、又は

ATGGCCCTGTCTTCGTTAANTG : 配列番号 2 3

センスプライマー

CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC : 配列番号 2 4

【 0 0 2 1 】

同様に、G-プロテインβ3(825C→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TCTGCGGCATCACGTNCG : 配列番号 25、又は

TCTGCGGCATCACGTTG : 配列番号 26

アンチセンスプライマー

GAATAGTAGGCGGCCACTGA : 配列番号 27

【0022】

同様に、ApoC-III(-482C→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CGGAGCCACTGATGCNCG : 配列番号 28、又は

CGGAGCCACTGATGCTG : 配列番号 29

アンチセンスプライマー

TGTTTGAGTAAAGGCACAGAA : 配列番号 30

【0023】

同様に、AGT(-6G→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

CGGCAGCTTCTTCCNCG : 配列番号 31、又は

CGGCAGCTTCTTCCTG : 配列番号 32

センスプライマー

CCACCCCTCAGCTATAAATAGG : 配列番号 33

【0024】

同様に、TSP4(1186G→C)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CGAGTTGGGAACGCACNCT : 配列番号 34、又は

CGAGTTGGGAACGCACTG : 配列番号 35

アンチセンスプライマー

GGTCTGCACTGACATTGATGAG : 配列番号 3 6

【 0 0 2 5 】

同様に、TM(2136C→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCCGACTCGGCCCTTNCC : 配列番号 3 7、又は

CCCGACTCGGCCCTTNTC : 配列番号 3 8

アンチセンスプライマー

GTCACAGTCGGTGCCAATGT : 配列番号 3 9

【 0 0 2 6 】

同様に、TP0(5713A→G)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCGACATCAGCATTGTCTNAT : 配列番号 4 0、又は

CCGACATCAGCATTGTCTNGT : 配列番号 4 1

アンチセンスプライマー

CTGCAGGGAAGGGAGCTGT : 配列番号 4 2

【 0 0 2 7 】

同様に、PAF-AH(994G→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TTCTTTTGGTGGAGCAACNGT : 配列番号 4 3、又は

ATTCTTTTGGTGGAGCAACNIT : 配列番号 4 4

アンチセンスプライマー

TCTTACCTGAATCTCTGATCTTCA : 配列番号 4 5

【 0 0 2 8 】

同様に、Eセレクトイン(561A→C)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

ACATTCACCGTGGCCANTG : 配列番号 46、又は

CATTCACCGTGGCCANGG : 配列番号 47

センスプライマー

AGCTGCCTGTACCAATACATCC : 配列番号 48

【0029】

同様に、FABP2 (2445G→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TCACAGTCAAAGAATCAAGNGC : 配列番号 49、又は

ATTCACAGTCAAAGAATCAAGNAC : 配列番号 50

アンチセンスプライマー

CAAAAACAACCTCAATGTTTCGA : 配列番号 51

【0030】

同様に、GPIb α (1018C→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCCAGGGCTCCTGNCG : 配列番号 52、又は

CCCCAGGGCTCCTGNTG : 配列番号 53

アンチセンスプライマー

TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG : 配列番号 54

【0031】

同様に、PAI1(-668/4G→5G)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

GGCACAGAGAGAGTCTGGACACG : 配列番号 55

アンチセンスプライマー

GGCCGCCTCCGATGATACA : 配列番号 56

【0032】

同様に、PON(584G→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

ACCCAAATACATCTCCCAGGANCG : 配列番号 5 7、又は

AACCCAAATACATCTCCCAGGNCT : 配列番号 5 8

アンチセンスプライマー

GAATGATATTGTTGCTGTGGGAC : 配列番号 5 9

【 0 0 3 3 】

一方、プローブの具体例として以下のものを挙げることができる。

ApoC-III(-482C→T)多型解析用プローブとして

AGCCACTGATGCNCGGTCT : 配列番号 6 0、又は

AGCCACTGATGCNTGGTCT : 配列番号 6 1。

【 0 0 3 4 】

Eセレクチン(561A→C)多型解析用プローブとして

CACCGTGGCCANTGCAGGAT : 配列番号 6 2、又は

CACCGTGGCCANGGCAGGAT : 配列番号 6 3。

【 0 0 3 5 】

FABP2 (2445G→A)多型解析用プローブとして

GAATCAAGNGCTTTTCGAAACATT : 配列番号 6 4、又は

GAATCAAGNACTTTTCGAAACATT : 配列番号 6 5。

【 0 0 3 6 】

PAI1(-668/4G→5G)多型解析用プローブとして

TGGACACGTTGGGGGAGTCAG : 配列番号 6 6、又は

TGGACACGTTGGGGGAGTCAGC : 配列番号 6 7。

【 0 0 3 7 】

以上の核酸プライマー、核酸プローブは単なる一例であって、核酸プライマーであれば目的の増幅反応を支障なく行える限度において、他方核酸プローブであれば目的のハイブリダイゼーション反応を支障なく行える限度において一部の塩基配列に改変が施されたものであってもよい。ここでの「一部の改変」とは、塩基

の一部が欠失、置換、挿入及び／又は付加されていることを意味する。改変にかかる塩基数は、例えば1～7個、好ましくは1～5個、更に好ましくは、1～3個である。尚、このような改変は、原則として多型部位に対応する塩基以外の部分において行われる。ただし、解析対象の多型がPAI1(-668/4G→5G)多型の場合には、多型部位に対応する塩基の一部を改変して得られる核酸をプライマー又はプローブとして用いることも可能である。

【 0 0 3 8 】

多型解析用核酸（プローブ、プライマー）には、解析方法に応じて適宜DNA断片又はRNA断片が用いられる。多型解析用核酸の塩基長はそれぞれの機能が発揮される長さであればよく、プライマーとして用いられる場合の塩基長の例としては10～50bp程度、好ましくは15～40bp程度、更に好ましくは15～30bp程度である。

尚、プライマーとして用いられる場合には増幅対象に特異的にハイブリダイズし、目的のDNAフラグメントを増幅することができる限り鋳型となる配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。プローブの場合も同様に、検出対象の配列と特異的なハイブリダイズが行える限り、検出対象の配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。ミスマッチの程度としては、1～数個、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個である。

多型解析用核酸（プライマー、プローブ）はホスホジエステル法など公知の方法によって合成することができる。尚、多型解析用核酸の設計、合成等に関しては成書（例えば、Molecular Cloning, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）を参考にすることができる。

【 0 0 3 9 】

本発明における多型解析用核酸を予め標識物質で標識しておくことができる。このような標識化核酸を用いることにより、例えば増幅産物の標識量を指標として多型の解析を行うことができる。また、多型を構成する各遺伝子型の遺伝子における部分DNA領域をそれぞれ特異的に増幅するように設計された2種類のプライマーを互いに異なる標識物質で標識しておけば、増幅産物から検出される標識物質及び標識量によって核酸試料の遺伝子型を判別できる。このような標識化プ

ライマーを用いた検出方法の具体例としては、多型を構成する各遺伝子型のセンス鎖にそれぞれ特異的にハイブリダイズする2種類の核酸プライマー（アリル特異的センスプライマー）をフルオレセインイソチオシアネートとテキサスレッドでそれぞれ標識し、これら標識化プライマーとアンチセンス鎖に特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーとを用いて多型部位を含む部分DNA領域を増幅し、得られた増幅産物における各蛍光物質の標識量を測定して多型を検出する方法を挙げることができる。尚、ここでのアンチセンスプライマーを例えばビオチンで標識しておけば、ビオチンとアビジンとの特異的な結合を利用して増幅産物の分離を行うことができる。

【 0 0 4 0 】

多型解析用核酸の標識に用いられる標識物質としては ^{32}P などの放射性同位元素、フルオレセインイソチオシアネート、テトラメチルローダミンイソチオシアネート、テキサスレッドなどの蛍光物質を例示でき、標識方法としてはアルカリフォスファターゼ及びT4ポリヌクレオチドキナーゼを用いた5'末端標識法、T4 DNAポリメラーゼやKlenow断片を用いた3'末端標識法、ニックトランスレーション法、ランダムプライマー法 (Molecular Cloning, Third Edition, Chapter 9, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) などを例示できる。

【 0 0 4 1 】

以上の多型解析用核酸を不溶性支持体に固定化した状態で用いることもできる。固定化に使用する不溶性支持体をチップ状、ビーズ状などに加工しておけば、これら固定化核酸を用いて多型の解析をより簡便に行うことができる。

【 0 0 4 2 】

核酸試料は、被験者の血液、皮膚細胞、粘膜細胞、毛髪等から公知の抽出方法、精製方法を用いて調製することができる。多型解析対象の遺伝子を含むものであれば、任意の長さのゲノムDNAを核酸試料として用いることができる。また、必ずしも解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在する核酸試料を用いる必要はない。即ち、本発明の核酸試料としては、解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在しているもの、解析対象の遺伝子が二以上の核酸上に分かれて存在しているもののいずれをも用いることができる。尚、核酸試料において解析対象

の遺伝子が完全な状態（即ち、遺伝子の全長が存在する状態）でなくても、少なくとも解析される多型部位が存在している限りにおいて断片的、部分的な状態であってもよい。

【0043】

各遺伝子多型の解析は遺伝子多型ごとに、又は複数若しくは全部を同時に行う。前者の場合としては、例えば被験者から得た核酸試料を解析対象の多型の数に合わせて分注し、各多型の解析を個別に行う。後者の場合としては、例えばDNAチップまたはマイクロアレイによって行うことができる。尚、ここでいう同時とは解析過程のすべての操作が同時に行われることのみを意味するのではなく、一部の操作（例えば、核酸増幅操作、プローブのハイブリダイズ、又は検出）が同時に行われる場合も含む。

【0044】

解析対象の遺伝子の転写産物であるmRNAを利用して各遺伝子の多型を解析することもできる。例えば、被験者の血液、尿等から解析対象である遺伝子のmRNAを抽出、精製した後、ノーザンブロット法 (Molecular Cloning, Third Edition, 7.42, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、ドットブロット法 (Molecular Cloning, Third Edition, 7.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、RT-PCR法 (Molecular Cloning, Third Edition, 8.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、DNAチップ (DNAアレイ) を用いた方法などを実行することにより、mRNAを出発材料として多型解析を行うことができる。

【0045】

さらに、上記の多型の中でアミノ酸の変化を伴うものについては、解析対象の遺伝子の発現産物を用いて多型解析を行うこともできる。この場合、多型部位に対応するアミノ酸を含んでいる限り、部分タンパク質、部分ペプチドであっても解析用試料として用いることができる。

【0046】

このような遺伝子の発現産物を用いて解析する方法としては、多型部位のアミノ酸を直接分析する方法、又は立体構造の変化を利用して免疫学的に分析する方

法などが挙げられる。前者としては、周知のアミノ酸配列分析法（エドマン法を利用した方法）を用いることができる。後者としては、多型を構成するいずれかの遺伝子型を有する遺伝子の発現産物に特異的な結合活性を有するモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を用いた、ELISA法（酵素結合免疫吸着定量法）、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法、免疫拡散法等などを用いることができる。

【0047】

以上説明した本発明の検出方法を実行することにより得られる多型情報は、冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断に利用することができる。即ち、本発明は以上の検出方法によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び決定された核酸試料の遺伝子型から遺伝的リスクを求める工程を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法も提供する。ここでの遺伝子型の決定は、典型的には、検出対象の多型に関して核酸試料の両アレルがいずれの遺伝子型をそれぞれ有するかを決定することである。ApoE(3932T→C)多型が検出対象である場合を例に採れば、典型的には核酸試料におけるアポリポプロテインEの遺伝子型がTT（3932位塩基が両アレル共にTのホモ接合体）、CT（3932位塩基がTのアレルとCのアレルとのヘテロ接合体）、及びCC（3932位塩基が両アレル共にCのホモ接合体）の中のいずれであるかを決定することである。

【0048】

後述の実施例で得られた結果を考慮すれば、高精度かつ予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断を可能とするために、例えばApoE(3932T→C)多型であれば核酸試料の遺伝子型がCC又はTCのいずれかであるか、それともTTであるかが決定される。同様に、GPIa(1648A→G)多型であればGGであるか、それともAG又はAAのいずれかであるか、TNF α (-863C→A)多型であればAA又はCAのいずれかであるか、それともCCであるか、G-プロテイン β 3(825C→T)多型であればTTであるか、それともCT又はCCのいずれかであるか、ApoC-III(-482C→T)多型であればTT又はCTのいずれかであるか、それともCCであるか、或はTTであるか、それともCT又はCCのいずれかであるか、AGT(-6G→A)多型であればAA又はGAのいずれかであるか、それともGGであるか、TSP4(1186G→C)多型であればCC又はGCのい

いずれかであるか、それともGGであるか、TM(2136C→T)多型であればTT又はCTのいずれかであるか、それともCCであるか、TP0(5713A→G)多型であればGGであるか、それともAG又はAAのいずれかであるか、PAF-AH(994G→T)多型であればTT又はGTのいずれかであるか、それともGGであるか、Eセレクチン(561A→C)多型であればCC又はACのいずれかであるか、それともAAであるか、FABP2(2445G→A)であればAA又はGAのいずれかであるか、それともGGであるか、GPIb α (1018C→T)多型であればTT又はCTのいずれかであるか、それともCCであるか、PAI1(-668/4G→5G)多型であれば5G/5G又は4G/5Gのいずれかであるか、それとも4G/4Gであるか、PON(584G→A)多型であればAA又はGAのいずれか、それともGGであるかが決定される。

【 0 0 4 9 】

冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断することにより、冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるおそれの程度（生じ易さ）が予測される。即ち、本発明の診断方法によって冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるリスクの評価が行える。このような評価を行えることは、事前に適切な治療法の選択を可能とすることから臨床上極めて有意義である。

【 0 0 5 0 】

本発明で得られる再狭窄の発生に関連する遺伝情報を利用して、冠動脈形成術後の再狭窄発生率を低下させることができる。例えば、本発明の診断方法を実施した結果、解析対象の多型が再狭窄の発生リスクを高める遺伝子型であった場合に、当該多型について発症リスクの低い遺伝子型を有する遺伝子を生体内に導入すれば、当該遺伝子の発現によって再狭窄の発生リスクが低減することを期待できる。再狭窄発生リスクの高い遺伝子型を有する遺伝子のmRNAに対するアンチセンス鎖を導入し、当該mRNAの発現を抑制することによっても同様の効果が期待される。

【 0 0 5 1 】

このような遺伝子等の生体への導入は、例えば遺伝子導入用プラスミド又はウイルスベクターを用いた方法、エレクトロポレーション(Potter, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81, 7161-7165(1984))、超音波マイクロバブル

(Lawrie, A., et al. Gene Therapy 7, 2023-2027 (2000))、リポフェクション(Felgner, P.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84,7413-7417(1984))、マイクロインジェクション(Graessmann, M. & Graessmann, A., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 73,366-370(1976))等の方法により行うことができる。これらの方法を利用した遺伝子等の導入は生体に対して直接的 (in vivo法) 又は間接的 (ex vivo法) に行うことができる。

また、予め遺伝子等をコーティングした (遺伝子導入用プラスミドやウイルスベクターに保持させたものなどをコーティングしてもよい) ステント等の器具を用いて冠動脈形成術と同時に、又は冠動脈形成後に以上のような遺伝子導入を行うこともできる。

【 0 0 5 2 】

本発明の第2の局面は、上述した本発明の検出方法又は診断方法に使用されるキット (遺伝子型検出用キット、又は冠動脈形成術後再狭窄診断用キット) を提供する。かかるキットには上記の(1)～(6)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) が含まれる。他の態様としては上記の(7)～(11)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の(12)～(17)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の(18)～(22)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。

多型解析用核酸は、それが適用される解析方法 (上述したアリル特異的核酸等を用いたPCR法を利用する方法、PCR-RFLP法、PCR-SSCP、TaqMan-PCR法、Invader法等) において、解析対象の多型部分を含むDNA領域又はそれに対応するmRNAを特異的に増幅できるもの (プライマー) 又は特異的に検出できるもの (プローブ) として設計される。以下に本発明において提供されるキットの具体例を示す。

【 0 0 5 3 】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる

遺伝子型検出用キット、

(1) 3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(2) 1648位塩基がAであるグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1648位塩基がGであるグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(3) -863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(4) 825位塩基がCであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は825位塩基がTであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(5) -482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(6) -6位塩基がGであるアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-6位塩基がAであるアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0054】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7)1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(8)-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(9)2136位塩基がCであるトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は2136位塩基がTであるトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(10)5713位塩基がAであるトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は5713位塩基がGであるトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(11)994位塩基がGである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は994位塩基がTである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0055】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでな

る遺伝子型検出用キット、

(12)561位塩基がAであるE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は561位塩基がCであるE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(13)2445位塩基がGである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は2445位塩基がAである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(14)1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(15)-668位から3' 方向に連続して4個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-668位から3' 方向に連続して5個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(16)584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(17)3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【 0 0 5 6 】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18)-668位から3'方向に連続して4個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-668位から3'方向に連続して5個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸

(19)-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(20)584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(21)1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(22)3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0057】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1)核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(2)核酸試料中のグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基がAである場合にのみ、該グリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基がGである場合にのみ、該グリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(3)核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がCである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がAである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(4)核酸試料中のG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基がCである場合にのみ、該G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基がTである場合にのみ、該G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(5)核酸試料中のアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインC-II I遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核

酸セット、及び

(6) 核酸試料中のアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基がGである場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基がAである場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0058】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) 核酸試料中のトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基がGである場合にのみ、該トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基がCである場合にのみ、該トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(8) 核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がCである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がAである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(9) 核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基がCである場合にのみ

、該トロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基がTである場合にのみ、該トロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(10)核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基がAである場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基がGである場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(11)核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基がGである場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基がTである場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0059】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12)核酸試料中のE-セ렉チン遺伝子の561位塩基がAである場合にのみ、該E-セ렉チン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のE-セ렉チン遺伝子の561位塩基がCである

場合にのみ、該E-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(13)核酸試料中の脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基がGである場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基がAである場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(14)核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がCである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がTである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(15)核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3' 方向にGが4個連続して存在する場合にのみ、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3' 方向にGが5個連続して存在する場合にのみ、該プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(16)核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がGである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がAである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(17)核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩

基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【 0 0 6 0 】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18)核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3'方向にGが4個連続して存在する場合にのみ、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3'方向にGが5個連続して存在する場合にのみ、該プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(19)核酸試料中のアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(20)核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がGである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がAである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DN

A領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(21)核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がCである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がTである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(22)核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0061】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1)アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインE遺伝子の一部領域に対

して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(2) グリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1648 位塩基が A であるグリコプロテイン Ia 遺伝子において 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1648 位塩基が G であるグリコプロテイン Ia 遺伝子において 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテイン Ia 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は -863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(4) G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、825 位塩基が C である G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子において 825 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 825 位塩基が T である G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子において 825 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は -482 位塩基が T であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特

異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインC-III遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-6位塩基がGであるアンギオテンシノーゲン遺伝子において-6位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は-6位塩基がAであるアンギオテンシノーゲン遺伝子において-6位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、アンギオテンシノーゲン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0062】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子において1186位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子において1186位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボスポンジン4遺伝子の一部領域に対

して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において-863位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において-863位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、2136位塩基がCであるトロンボモジュリン遺伝子において2136位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は2136位塩基がTであるトロンボモジュリン遺伝子において2136位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボモジュリン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、5713位塩基がAであるトロンボポイエチン遺伝子において5713位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は5713位塩基がGであるトロンボポイエチン遺伝子において5713位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボポイエチン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、994位塩基がGである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において994位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は994位塩基がTである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において994位

塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【 0 0 6 3 】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12)E-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、561位塩基がAであるE-セレクトイン遺伝子において561位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は561位塩基がCであるE-セレクトイン遺伝子において561位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、E-セレクトイン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(13)脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、2445位塩基がGである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子において2445位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は2445位塩基がAである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子において2445位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子において1018位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子において1018位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテインIb α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに-668位から3' 方向にGが4個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子において該配列部分を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブ及び／又は-668位から3' 方向にGが5個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子において該配列部分を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子において584位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子において584位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインE遺伝子の一部領域に

対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【 0 0 6 4 】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに-668位から3'方向にGが4個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において該配列部分を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブ及び／又は-668位から3'方向にGが5個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において該配列部分を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子において-482位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子において-482位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインC-III遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子において584位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子において584位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(21) グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子において1018位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子において1018位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテインIb α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインE遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例において

オッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0065】

以下の(1)~(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1)3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸/又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(2)1648位塩基がAであるグリコプロテインIa遺伝子のアンチセンス鎖において1648位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1648位塩基がGであるグリコプロテインIa遺伝子のアンチセンス鎖において1648位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びグリコプロテインIa遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸/又は前記第2核酸とともに使用されてグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(3)-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸/又は前記第2

核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(4)825位塩基がCであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において825位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、825位塩基がTであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において825位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(5)-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインC-III遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(6)-6位塩基がGであるアンギオテンシノーゲン遺伝子のセンス鎖において-6位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-6位塩基がAであるアンギオテンシノーゲン遺伝子のセンス鎖において-6位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアンギオテンシノーゲン遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0066】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7)1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖において1186位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖において1186位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボスポンジン4遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(8)-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(9)2136位塩基がCであるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において2136位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、2136位塩基がTであるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において2136位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボモジュリン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(10)5713位塩基がAであるトロンボポイエチン遺伝子のアンチセンス鎖において5713位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、5713位塩基がGであるトロンボポイエチン遺伝子のアンチセンス鎖において5713位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボポイエチン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(11)994位塩基がGである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において994位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、994位塩基がTである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において994位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択して

キットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【 0 0 6 7 】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12)561位塩基がAであるE-セレクトイン遺伝子のセンス鎖において561位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、561位塩基がCであるE-セレクトイン遺伝子のセンス鎖において561位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びE-セレクトイン遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(13)2445位塩基がGである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のアンチセンス鎖において2445位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、2445位塩基がAである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のアンチセンス鎖において2445位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(14)1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖にお

いて1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖において1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びグリコプロテインIb α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸（第1核酸及び第2核酸）と、-668位から3'方向にGが4個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第3核酸と、及び-668位から3'方向にGが5個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第4核酸と、からなる核酸セット、

(16) 584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(17) 3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む

部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0068】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸（第1核酸及び第2核酸）と、-668位から3'方向にGが4個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第3核酸と、及び-668位から3'方向にGが5個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第4核酸と、からなる核酸セット、

(19)-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標

識された第2核酸と、及びアポリポプロテインC-III遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(20)584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(21)1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖において1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖において1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びグリコプロテインIb α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(22)3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用され

てアポリポrotein E遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0069】

以上のキットにおいては、キットの使用方法に応じた一又は二以上の試薬（バッファー、反応用試薬、検出用試薬など）などを組み合わせてもよい。

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明する。

【0070】

【実施例】

<実施例1> 遺伝子多型の選択

PubMed[National Center for Biological Information (NCBI)], Online Mendelian inheritance in Men (NCBI), Single Nucleotide Polymorphism (NCBI)などの数種類の公的データベースを用いて、今までに報告された遺伝子の中から血管生物学、血小板・白血球生物学、凝固線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの総合的側面から冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定される71遺伝子を抜粋した。さらにこれらの遺伝子に存在する多型の中でプロモーター領域やエクソンに存在するもの、あるいはスプライスドナー部位やアクセプター部位に位置し、遺伝子産物の機能変化との関連が予想されるものを中心に112多型を選択した（図1及び図2）。

【0071】

<実施例2> 遺伝子多型の決定

対象は1998年7月から2001年12月の間に冠動脈形成術（バルーン拡張術または

ステント挿入)のために入院した日本人1869例(男性1313例、女性556例)である。バルーン拡張術を行った冠動脈狭窄病変1390箇所(男性910箇所、女性480箇所)およびステント挿入を行った1001箇所(男性710箇所、女性291箇所)について検討した。経過観察の冠動脈造影は冠動脈形成術後6か月で行った。バルーン拡張術後の急性閉塞あるいは亜急性ステント内血栓を生じた冠動脈狭窄病変は解析から除外した。定量的冠動脈計測は拡張末期で行い、再狭窄は冠動脈形成術を行った部位の最小血管内径狭窄が50%以上と定義した。

【0072】

それぞれの対象から静脈血7mLを50mmol/L EDTA-2Naを含むチューブに採血し、ゲノムDNAをDNA抽出キット (Qiagen, Chatsworth, CA) を用いて抽出した。一塩基多型の遺伝子型の決定は蛍光・発光法によるアリル特異的プライマー・プローブ測定システム(東洋紡ジーンアナリシス、敦賀、日本)により行った(図3及び図4を参照)。多型部位を含むDNA断片は5'末端にフルオレセインイソチオシアネート (fluorescein isothiocyanate: FITC) またはテキサスレッド (Texas red: TxR) で標識した2種類のアリル特異的センス(またはアンチセンス)プライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンス(またはセンス)プライマーを用いてpolymerase chain reaction (PCR) により増幅した。また別法として、多型部位を含むDNA断片は2種類のアリル特異的センス(またはアンチセンス)プライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンス(またはセンス)プライマーを用いて、またはセンスプライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンスプライマーを用いてPCRにより増幅した。反応溶液(25mL)には20ngのDNA、5p molの各プライマー、0.2mmol/Lの各デオキシヌクレオシド三リン酸、1-4 mmol/Lの塩化マグネシウム、1UのDNAポリメラーゼ(rTaq or KODplus; 東洋紡、大阪、日本)を含み、それぞれのDNAポリメラーゼ緩衝液を用いた。増幅プロトコールは初期変性が95℃で5分、35-45サイクルで変性が95℃で30秒、アニーリングが55-67.5℃で30秒、伸展が72℃で30秒、そして最終伸展が72℃で2分とした。

【0073】

蛍光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNAを96穴プレートの各ウェルでストレプトアビジン結合磁気ビーズを含む溶液中で室温インキュベートした。こ

のプレートに磁気スタンド上に置き、各ウェルから上清を採取し、0.01M NaOHを含む96穴プレートの各ウェルに移した後、マイクロプレートリーダーによりFITCは励起・蛍光波長が485nmと538nm、TxRは励起・蛍光波長が584nmと612 nmで蛍光を測定した。また発光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNAを0.3M NaOHで変性させ、96穴プレートの各ウェルの底面に固定したいずれかのアリル特異的補足プローブと35-40 %ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液で37℃、30分間ハイブリダイゼーションを行った。ウェルを十分に洗浄した後、アルカリフォスファターゼ結合ストレプトアビジンを各ウェルに加え、プレートを37℃、15分間振盪した。ウェルを再度洗浄し、0.8mM 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium (monosodium salt)と0.4mM 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate p-toluidine saltを含む溶液を加えた後、450nmでの吸光度を測定した。

本方法による遺伝子型決定の精度を確認するために、50人のDNAサンプルを無作為に選びPCR-制限酵素断片長多型法またはPCR産物の直接塩基配列決定法を行った。いずれのサンプルにおいてもアリル特異的プライマー・プローブ測定システムにより決定された遺伝子型はPCR-制限酵素断片長多型法またはDNA塩基配列決定法によって決定されたものと同一であった。

【 0 0 7 4 】

尚、以下の関連解析における統計解析は次のように行った。臨床データは再狭窄病変と非再狭窄病変との間でunpaired Student's t test または Mann-Whitney U testを用いて比較した。定性的データは chi-square testで検定した。アリル頻度は gene counting methodにより推定し、Hardy-Weinberg平衡から逸脱しているかどうかはchi-square test によって検定した。本発明者らは危険因子を補正した多項ロジスティック回帰分析を行った。再狭窄を従属因子とし、年齢、body mass index (BMI)、喫煙状況 (0=非喫煙,1=喫煙)、代謝因子 (0=糖尿病・高コレステロール血症・高尿酸血症の経歴なし、1=経歴あり)、各多型の遺伝子型を独立因子とした。それぞれの遺伝子型はdominant (優性)、recessive (劣性)、additive (付加) 遺伝モデルで解析し、P値、オッズ比、95%信頼区間を算出した。組み合わせ遺伝子型解析では、ロジスティック回帰分析のstepwise for

ward selection method によりそれぞれの遺伝子型についてのオッズ比を算出した。

【 0 0 7 5 】

＜実施例 3＞ 冠動脈形成術後再狭窄に関連する多型の選択、及び冠動脈形成術後再狭窄診断方法の開発

本発明者らは先の報告において71候補遺伝子112多型と心筋梗塞との関連解析を男性451例（心筋梗塞219例、対照232例）と女性458例（心筋梗塞226例、対照232例）について行った（Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals(in press)）。この研究により男性で19個、女性で18個の一塩基多型が心筋梗塞発症と関連することを見出したが、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補遺伝子も含まれていた（図1、図2、図5を参照）。本実施例ではこれらの一塩基多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステント内再狭窄との関連について2391冠動脈病変の大規模関連解析を行った。

【 0 0 7 6 】

検討した全2391冠動脈病変（男性1620病変、女性771病変）の背景データを図6と図7に示す。男性では、バルーン形成術においては、高血圧と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、喫煙、糖尿病と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図6）。女性では、バルーン形成術においては、年齢、喫煙と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高かった。ステント挿入においては、年齢、糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、喫煙、高血圧と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図7）。また女性においては、バルーン形成術においては、右冠動脈の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、左回旋枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、左前下行枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で

有意に高かった（図7）。

【0077】

男性19多型、女性18多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連解析において、年齢、BMI、および喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、高尿酸血症の頻度を補正した多項ロジスティック回帰分析により男女それぞれにバルーン拡張術で6個、ステント挿入で5個の多型が再狭窄と有意な関連を示した(dominantまたはrecessive遺伝モデルのいずれかが $P<0.05$)（図8は男性例、図9は女性例のデータを示す）。

本発明者らは多項ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodを行った(図10、図11)。本法では、図8と図9に示したそれぞれの多型の冠動脈形成術後再狭窄との関連におけるP値（より低いP値）に基づいてdominantまたはrecessive遺伝モデルを採用した。これらの遺伝子の染色体上の遺伝子座を図10と図11に示す。腫瘍壊死因子 α 遺伝子と血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。同様に、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子とパラオキシナーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。Stepwise forward selection methodにより算出した組み合わせ遺伝子型によるバルーン拡張術またはステント挿入後再狭窄のオッズ比を、男性については図12、図13と図16Aに、女性については図14、図15と図16Bに示す。男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型（ApoE(3932T→C)多型、GPIa(1648A→G)多型、TNF α (-863C→A)多型、G-プロテイン β 3(825C→T)多型、及びApoC-III(-482C→T)多型）により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が10.55となった（図12、図16A）。さらにもう一つの多型（AGT(-6G→A)多型）を加えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が15.09となった（図16A）。同じく男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型（TSP4(1186G→C)多型、TNF α (-863C→A)多型、TM(2136C→T)多型、TP0(5713A→G)多型、及びPAF-AH(994G→T)多型）により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が6.64となった（図13、図16A）。女性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型（Eセレクトイン(561A→C)多

型、FABP2 (2445G→A)多型、GPIb α (1018C→T)多型、PAI1(-668/4G→5G)多型、及びPON(584G→A)多型) により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が37.43となった(図14、図16B)。さらにもう一つの多型(ApoE(3932T→C)多型)を加えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が44.54となった(図16B)。同じく女性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(PAI1(-668/4G→5G)多型、ApoC-III(-482C→T)多型、PON(584G→A)多型、GPIb α (1018C→T)多型、及びApoE(3932T→C)多型) により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が117.83となった(図15、図16B)。

【 0 0 7 8 】

以上のように、多項ロジスティック回帰分析により男女共に6個の一塩基多型がバルーン拡張術後再狭窄と、5個の一塩基多型がステント内再狭窄に関連した。即ち、本発明者らは男性で19個、女性で18個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について2391冠動脈病変について大規模関連解析を行い、男女それぞれにおいてバルーン拡張術後再狭窄と関連する多型を6個、ステント内再狭窄と関連する多型を5個同定した。さらに、多項ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodにより最大オッズ比が男性のバルーン拡張術後再狭窄では15.09、ステント内再狭窄では6.64、女性のバルーン拡張術後再狭窄では4.54、ステント内再狭窄では117.83を呈する組み合わせ遺伝子型を用いた冠動脈形成術後再狭窄の遺伝子リスク診断法を開発した。

【 0 0 7 9 】

バルーン拡張術再狭窄の主要な原因は冠動脈の慢性リモデリングであり、ステント内再狭窄の主要な原因は新生内膜肥厚である(Mintz GS, Popma JJ, Picard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.; Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.)。本発明者らは血管生物学、血小板・白血球生物学、線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの包括的視点に基づいて男性19個、女性18個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について検討した。実際、再狭窄と関連した遺

伝子群はその病態において多彩な役割を有していた。バルーン拡張術後再狭窄と関連した遺伝子は血管生物学（G-プロテイン β 3サブユニット及びE セレクチン）、血管の炎症（腫瘍壊死因子）、高血圧（アンギオテンシノーゲン）、脂質代謝（アポリポプロテインE、アポリポプロテインC-III、脂肪酸結合タンパク質2、及びパラオキシナーゼ）、血小板機能（グリコプロテインIa、及びグリコプロテインIb α ）、線溶系（プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1）などに役割を有していた。また、ステント内再狭窄と関連した遺伝子は血管生物学（トロンボスポンジン4）、血管の炎症（腫瘍壊死因子 α 、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ）、脂質代謝（アポリポプロテインE、アポリポプロテインC-I II、及びパラオキシナーゼ）、血小板機能（トロンボモジュリン、トロンボポイエチン、及びグリコプロテインIb α ）、線溶系（プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1）などに役割を有していた。男性においては1個の多型（腫瘍壊死因子 α 遺伝子）がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連し、女性においては4個の多型（プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子、パラオキシナーゼ遺伝子、グリコプロテインIb α 遺伝子、及びアポリポプロテインE遺伝子）がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術再狭窄においては男性で15.09、女性で44.54を呈し、ステント内再狭窄では男性で6.64、女性で117.83を呈し、今までに報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。

【0080】

冠動脈形成術後再狭窄と関連した15個の多型のうち、アポリポプロテインE (van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein ϵ 4 homozygosity-a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202.)、アンギオテンシノーゲン (Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci* 2000;99:19-25.)、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 (Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A, Lauscher J, Merk

elbach-Brese S, Hanrath P. The 4G/5G promoter polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late luminal loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. Clin Cardiol 2001;24:585-591.)、及びEセレクトイン (Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER123ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty. Int J Cardiol 2002;83:249-257.) の遺伝子多型については再狭窄との関連が今までに報告されている。グリコプロテインIa遺伝子 (von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. Atherosclerosis 2001;156:463-468.) とG-プロテイン β 3サブユニット (von Beckerath N, Kastrati A, Koch W, et al. G protein β 3 subunit polymorphism and risk of thrombosis and restenosis following coronary stent placement. Atherosclerosis 2000;149:151-155.) 遺伝子は再狭窄の機序において重要であると考えられるが (Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Uematsu T. Inhibition of von Willebrand factor binding to platelet GP Ib by a fractionated aurointricarboxylic acid prevents restenosis after vascular injury in hamster carotid artery. Circulation 1997;96:1299-304.; Iaccarino G, Smithwick LA, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Targeting $G_{\beta\gamma}$ signaling in arterial vascular smooth muscle proliferation: a novel strategy to limit restenosis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3945-50.)、本発明者らの結果とは逆に、以前の報告ではそれらの多型と再狭窄との関連は認められなかった。その他の9個の多型については、冠動脈形成術後再狭窄と関連については検討されていない。それらの多型の中で、腫瘍壊死因子 α (Clausell N, de Lima VC, Molossi S, et al. Expression of tumor necrosis factor α and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. Br Heart J 1995;73:534-9.) とグリコプロテインIb α (Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S, Schomig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. Heart 1996;76:166-72.) は再狭窄の病態において重要な役割を有すると考えられる。

【 0 0 8 1 】

本実施例で検討した多型のいくつかは、その近傍に存在する冠動脈形成術後再狭窄と真に関連する遺伝子の多型と連鎖不平衡にある可能性がある。しかしながら、本発明者らの結果は男性で10個、女性で7個の遺伝子が日本人の冠動脈形成術後再狭窄感受性遺伝子座であることを示した。さらに、これらの遺伝子多型の組み合わせ遺伝子型はバルーン拡張術後再狭窄またはステント内再狭窄の遺伝的リスク診断に有用であることも示した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の予知および最も適切な治療法の選択に有用な情報を提供することにより、冠動脈疾患患者の生活の質の改善のみならず医療費の削減に貢献できると考えられる。

【 0 0 8 2 】

この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

【 0 0 8 3 】

【発明の効果】

本発明によれば冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子多型が解析され、そして核酸試料の遺伝子型が検出される。この遺伝子型の検出によって得られる多型情報を用いることにより、冠動脈形成術後の再狭窄について高精度で予知確率の高いリスク診断を行うことができる。即ち、本発明は特定の冠動脈形成術を施した後に再狭窄が生ずるリスクを事前に知る有効な手段となる。従って、本発明は最適な治療法を選択するための有用な情報を提供することとなり、適切な治療法の選択を可能とし、もって高い治療効果の実現、及び冠動脈疾患患者の生活の質の向上を図ることができる。更には、不適切な治療を繰り返すことによる治療費の増大といった問題を解決することができ、即ち医療経済への多大な貢献が期待される。一方で本発明は、再狭窄が生ずるメカニズムを解明する上での有用な情報を提供することから、再狭窄の予防法の確立にとって極めて重要な一手段ともなる。

【 0 0 8 4 】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH INSTITUTE

Gifu International Institute of Biotechnology

<120> Method for diagnosing a risk of restenosis after
percutaneous coronary intervention

<130> C02005

<140>

<141>

<160> 67

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 5515

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggaacttgat gctcagagag gacaagtcac ttgcccaagg tcacacagct ggcaactggc 60
 agacgagatt cagccctgg caatttgact ccagaatcct aaccttaacc cagaagcacg 120
 gcttcaagcc ctggaaacca caatacctgt ggcagccagg gggagggtgct ggaatctcat 180
 ttcacatgtg gggagggggc tcctgtgctc aaggtcacaa ccaaagagga agctgtgatt 240
 aaaacccagg tccatttgc aaagcctcga cttttagcag gtgcatcata ctgttcccac 300
 ccctcccatc ccacttctgt ccagccgcct agccccactt tctttttttt ctttttttga 360
 gacagtctcc ctcttgctga ggctggagtg cagtggcgag atctcggctc actgtaacct 420
 ccgcctcccg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc caagtagcta ggattacagg 480
 cgccccccac cagcctggc taacttttgt atttttagta gagatgggggt ttcacatgt 540
 tggccaggct ggtctcaaac tcctgacctt aagtgattcg cccactgtgg cctcccaaag 600
 tgctgggatt acaggcgtga gctaccgccc ccagcccctc ccatccact tctgtccagc 660
 cccctagccc tactttcttt ctgggatcca ggagtcaga tccccagccc cctctccaga 720

ttacattcat ccaggcacag gaaaggacag ggtcaggaaa ggaggactct gggcggcagc 780
 ctccacattc cccttccacg cttggccccc agaatggagg aggggtgtctg tattactggg 840
 cgaggtgtcc tcccttcctg gggactgtgg ggggtgtgca aaagacctct atgccccacc 900
 tccttctctc ctctgccctg ctgtgcctgg ggcaggggga gaacagccca cctcgtgact 960
 gggctgcccc gcccgcccta tccctggggg agggggcgagg acagggggag ccctataatt 1020
 ggacaagtct gggatccttg agtcctactc agccccagcg gaggtgaagg acgtccttcc 1080
 ccaggagccg gtgagaagcg cagtcggggg cacggggatg agctcagggg cctctagaaa 1140
 gagctgggac cctgggaagc cctggccctc aggtagtctc aggagagcta ctcggggtcg 1200
 ggcttgggga gaggaggagc ggggggtgagg caagcagcag gggactggac ctgggaaggg 1260
 ctgggcagca gagacgaccc gacccgctag aagggtgggt ggggagagca gctggactgg 1320
 gatgtaagcc atagcaggac tccacgagtt gtcactatca ttatcgagca cctactgggt 1380
 gtccccagtg tcctcagatc tccataactg gggagccagg ggcagcgaca cggtagctag 1440
 ccgtcgattg gagaacttta aaatgaggac tgaattagct cataaatgga acacggcgct 1500
 taactgtgag gttggagctt agaatgtgaa gggagaatga ggaatgcgag actgggactg 1560
 agatggaacc ggcggtgggg aggggggtggg gggatggaat ttgaaccccg ggagaggaag 1620
 atggaatttt ctatggaggc cgacctgggg atggggagat aagagaagac caggagggag 1680
 ttaaataggg aatgggttgg gggcggttg gtaaattgtc tgggattagg ctgttgagca 1740
 taatgcaaca aggcttggaa ggctaacctg ggggtaggcc gggttggggg cgctgggggt 1800
 gggaggagtc ctactggcg gttgattgac agtttctcct tccccagact ggccaatcac 1860
 aggcaggaag atgaaggttc tgtgggctgc gttgctggc acattcctgg caggtatggg 1920
 ggcggggctt gctcggttcc ccccgctcct cccctctca tcctcacctc aacctcctgg 1980
 ccccatcag acagaccctg ggccccctct tctgaggctt ctgtgctgct tcctggctct 2040
 gaacagcgat ttgacgctct ctgggcctcg gtttcccca tccttgagat aggagttaga 2100
 agttgttttg ttgttgttgt ttgttgttgt tgtttgtt ttttgagatg aagtctcgct 2160
 ctgtcgcca ggctggagtg cagtggcggg atctcggtc actgcaagct ccgcctcca 2220
 ggtccacgcc attctcctgc ctacgcctcc caagtagctg ggactacagg cacatgccac 2280
 cacacccgac taactttttt gtattttcag tagagacggg gtttcacat gttggccagg 2340
 ctggtctgga actcctgacc tcaggtgatc tgcccgttc gatctccaa agtgctggga 2400
 ttacaggcgt gagccaccgc acctggctgg gagttagagg tttctaagc attgcaggca 2460

gatagtgaat accagacacg gggcagctgt gatctttatt ctccatcacc cccacacacg 2520
cctgcctggg gcacacaagg aactcaata catgcttttc cgctgggccc gtggctcacc 2580
cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gtgggaggat cacttgagcc caggagtca 2640
acaccagcct gggcaacata gtgagaccct gtctctacta aaaatacaaa aattagccag 2700
gcatggtgcc acacacctgt gctctcagct actcaggagg ctgaggcagg aggatcgctt 2760
gagcccagaa ggtcaagggt gcagtgaacc atgttcaggc cgctgcactc cagcctgggt 2820
gacagagcaa gaccctgttt ataaatacat aatgctttcc aagtgattaa accgactccc 2880
ccctcaccct gccaccatg gctccaaaga agcatttgtg gagcaccttc tgtgtgcccc 2940
taggtagcta gatgcctgga cggggtcaga aggaccctga cccgacctg aacttgttcc 3000
acacaggatg ccaggccaag gtggagcaag cggtggagac agagccggag cccgagctgc 3060
gccagcagac cgagtggcag agcggccagc gctgggaact ggcaactgggt cgcttttggg 3120
attacctgcg ctgggtgcag aactgtctg agcagggtga ggaggagctg ctcagctccc 3180
aggtcacca ggaactgagg tgagtgtccc catcctggcc cttgaccctc ctggtgggcg 3240
gctatacctc cccaggtcca ggtttcattc tgcccctgtc gctaagtctt ggggggcctg 3300
ggtctctgct ggttctagct tcctcttccc atttctgact cctggcttta gctctctgga 3360
attctctctc tcagctttgt ctctctctct tcccttctga ctcagtctct cacactcgtc 3420
ctggctctgt ctctgtcctt cctagctct tttatataga gacagagaga tggggtctca 3480
ctgtgttgcc caggctggtc ttgaacttct gggctcaagc gatcctccc cctcggcctc 3540
ccaaagtgtt gggattagag gcatgagcac cttgcccggc ctcctagctc cttcttcgtc 3600
tctgcctctg cctctgcat ctgtctctg catctgtctc tgtctcctc tctcggcctc 3660
tgccccgttc cttctctccc tcttgggtct ctctggctca tccccatctc gcccgcccca 3720
tcccagccct tctccccgc ctccccactg tgcgacacc tcccgccctc tcggccgcag 3780
ggcgctgatg gacgagacca tgaaggagtt gaaggcctac aaatcggaac tggaggaaca 3840
actgaccccg gtggcggagg agacgcgggc acggctgtcc aaggagctgc aggcggcgca 3900
ggcccggctg ggcgcgga tggaggacgt gcgcggccgc ctggtgcagt accgcggcga 3960
ggtgcaggcc atgctcgcc agagcaccga ggagctgcgg gtgcgcctcg cctccacct 4020
gcgcaagctg cgtaagcggc tcctccgca tgccgatgac ctgcagaagc gcctggcagt 4080
gtaccaggcc ggggcccgcg agggcgccga gcgcggcctc agcgccatcc gcgagcgct 4140
ggggcccctg gtggaacagg gccgcgtgcg ggccgccact gtgggctccc tggccggcca 4200

gccgctacag gagcgggccc aggcctgggg cgagcggctg cgcgcgcgga tggaggagat 4260
 gggcagccgg acccgcgacc gcctggacga ggtgaaggag caggtggcgg aggtgcgcgc 4320
 caagctggag gagcaggccc agcagatacg cctgcaggcc gaggccttcc aggcccgct 4380
 caagagctgg ttcgagcccc tgggtgaaga catgcagcgc cagtgggccc ggctggtgga 4440
 gaaggtgcag gctgccgtgg gcaccagcgc cggccctgtg cccagcgaca atcactgaac 4500
 gccgaagcct gcagccatgc gacccacgc caccctgtg ctcctgcctc cgcgcagcct 4560
 gcagcgggag accctgtccc cgccccagcc gtcctcctgg ggtggaccct agtttaataa 4620
 agattcacca agtttcacgc atctgctggc ctccccctgt gatttcctct aagccccagc 4680
 ctcagtttct ctttctgccc acatactgcc acacaattct cagccccctc ctctccatct 4740
 gtgtctgtgt gatatcttct ctctgccctt ttttttttt tagacggagt ctggctctgt 4800
 caccaggct agagtgcagt ggcacgatct tggctcactg caacctctgc ctcttgggtt 4860
 caagcgattc tgctgcctca gtagctggga ttacaggctc acaccaccac acccggttaa 4920
 ttttgtatt tttagtagag acgagcttcc accatgttgg ccaggcaggt ctcaaactcc 4980
 tgaccaagt atccaccgc cgccctccca aagtgtgag attacaggcc tgagccacca 5040
 tgcccgccct ctgcccctct ttctttttta gggggcaggg aaaggctca ccctgtcacc 5100
 cgccatcaca gctcactgca gcctccacct cctggactca agtgataagt gatcctccc 5160
 cctcagcctt tccagtagct gagactacag gcgcatacca ctaggattaa tttggggggg 5220
 ggtggtgtgt gtggagatgg ggtctggctt tgttgccag gctgatgtgg aattcctggg 5280
 ctcaagcgat actccacct tggcctcctg agtagctgag actactggct agcaccacca 5340
 caccagcct tttattatta tttgtagaga caaggctca atatgttgcc caggctagtc 5400
 tcaaaccct ggctcaagag atcctccgc atcggcctcc caaagtgtg ggattccagg 5460
 catgggctcc gagcggcctg cccaacttaa taatattgtt cctagagttg cactc 5515

<210> 2

<211> 5373

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaattcctgc aaaccagcg caactacggt ccccggtca gaccaggat ggggccagaa 60

cggacagggg cgcgcgcgct gccgctgctg ctggtgtag cgctcagtca aggcatTTTA 120
 aattgttgtt tggcctacaa tgttggtctc ccagaagcaa aaatatTTTc cggTccttca 180
 agtgaacagt ttgggtatgc agtgcagcag tttataaatc caaaaggcaa ctggttactg 240
 gttggttcac cctggagtgg ctttctgag aaccgaatgg gagatgtgta taaatgtcct 300
 gttgacctat ccactgccac atgtgaaaaa ctaaatttgc aaacttcaac aagcattcca 360
 aatgttactg agatgaaaac caacatgagc ctcggttga tcctcaccag gaacatggga 420
 actggaggtt ttctcacatg tggTcctctg tgggcacagc aatgtgggaa tcagtattac 480
 acaacgggtg tgtgttctga catcagTcct gattttcagc tctcagccag cttctcacct 540
 gcaactcagc cctgcccttc cctcatagat gttgtggttg tgtgtgatga atcaaatagt 600
 atttatcctt gggatgcagt aaagaatttt ttggaaaaat ttgtacaagg cttgatata 660
 ggccccacaa agacacaggt ggggttaatt cagtatgcca ataatccaag agttgtgttt 720
 aacttgaaca catataaaac caaagaagaa atgattgtag caacatccca gacatcccaa 780
 tatggtgggg acctcacaaa cacattcgga gcaattcaat atgcaagaaa atatgcctat 840
 tcagcagctt ctggtgggGc acgaagtgtc acgaaagtaa tggtagttgt aactgacggt 900
 gaatcacatg atggttcaat gttgaaagct gtgattgatc aatgcaacca tgacaatata 960
 ctgaggtttg gcatagcagt tcttgggtac ttaaacagaa acgcccttga tactaaaaat 1020
 ttaataaaaag aaataaaagc gatcgctagt attccaacag aaagatactt tttcaatgtg 1080
 tctgatgaag cagctctact agaaaaggct gggacattag gagaacaaat tttcagcatt 1140
 gaaggTactg ttcaaggagg agacaacttt cagatggaaa tgtcacaagt gggattcagt 1200
 gcagattact cttctcaaaa tgatattctg atgctgggtg cagtgggagc ttttggctgg 1260
 agtgggacca ttgtccagaa gacatctcat ggccatttga tctttcctaa acaagccttt 1320
 gaccaaattc tgcaggacag aaatcacagt tcatatttag gttactctgt ggctgcaatt 1380
 tctactggag aaagcactca cttgtttgct ggtgctcctc gggcaaatta taccggccag 1440
 atagtGctat atagtgtgaa tgagaatggc aatatcacgg ttattcaggc tcaccgaggt 1500
 gaccagattg gTcctattt ttgtagtgtg ctgtgttcag ttgatgtgga taaagacacc 1560
 attacagacg tgctcttggt aggtgcacca atgtacatga gtgacctaaa gaaagaggaa 1620
 ggaagagtct acctgtttac tatcaaaaag ggcatTTTgg gtcagcacca atttcttgaa 1680
 ggccccgagg gcattgaaaa cactcgattt ggTtcagcaa ttgcagctct ttcagacatc 1740
 aacatggatg gctttaatga tgtgattgtt ggTtcaccac tagaaaatca gaattctgga 1800

gctgtataca tttacaatgg tcatcagggc actatccgca caaagtattc ccagaaaatc 1860
 ttgggatccg atggagcctt taggagccat ctccagtact ttgggaggtc cttggatggc 1920
 tatggagatt taaatgggga ttccatcacc gatgtgtcta ttggtgcctt tggacaagtg 1980
 gttcaactct ggtcacaaag tattgtgat gtagctatag aagcttcatt cacaccagaa 2040
 aaaatcactt tggtaacaa gaatgtcag ataattctca aactctgctt cagtgcaaag 2100
 ttcagaccta ctaagcaaaa caatcaagtg gccattgtat ataacatcac acttgatgca 2160
 gatggatttt catccagagt aacctccagg gggttattta aagaaaacaa tgaaaggtgc 2220
 ctgcagaaga atatggtagt aaatcaagca cagagttgcc ccgagcacat catttatata 2280
 caggagccct ctgatgttgt caactctttg gatttgcgtg tggacatcag tctggaaaac 2340
 cctggcacta gccctgccct tgaagcctat tctgagactg ccaaggtctt cagtattcct 2400
 ttccacaaag actgtggtga ggatggactt tgcatttctg atctagtcct agatgtccga 2460
 caaataccag ctgctcaaga acaacccttt attgtcagca accaaaacaa aaggttaaca 2520
 ttttcagtaa cactgaaaaa taaaaggga agtgcataca aacttggaat tgttgttgat 2580
 ttttcagaaa acttgttttt tgcattctc tccctaccgg ttgatgggac agaagtaaca 2640
 tgccagggtg ctgcattctca gaagtctgtt gcctgcgatg taggctaccc tgctttaaag 2700
 agagaacaac aggtgacttt tactattaac tttgacttca atcttcaaaa ccttcagaat 2760
 caggcgtctc tcagtttcca agccttaagt gaaagccaag aagaaaacaa ggctgataat 2820
 ttggtcaacc tcaaaattcc tctcctgtat gatgctgaaa ttcacttaac aagatctacc 2880
 aacataaatt tttatgaaat ctcttcggat gggaatgttc cttcaatcgt gcacagtttt 2940
 gaagatgttg gtccaaaatt catcttctcc ctgaaggtaa caacaggaag tgttccagta 3000
 agcatggcaa ctgtaatcat ccacatccct cagtatacca aagaaaagaa cccactgatg 3060
 tacctaactg gggtgcaaac agacaaggct ggtgacatca gttgtaatgc agatatcaat 3120
 ccactgaaaa taggacaaac atcttcttct gtatctttca aaagtgaaaa tttcaggcac 3180
 accaaagaat tgaactgcag aactgcttcc ttagtaagt ttacctgctg gttgaaagac 3240
 gttcacatga aaggagaata ctttgtaaat gtgactacca gaatttgga cgggactttc 3300
 gcatcatcaa cgttccagac agtacagcta acggcagctg cagaaatcaa cacctataac 3360
 cctgagatat atgtgattga agataacact gttacgattc ccctgatgat aatgaaacct 3420
 gatgagaaag ccgaagtacc aacaggagtt ataataggaa gtataattgc tggaatcctt 3480
 ttgctgttag ctctggttgc aattttatgg aagctcggct tcttcaaaag aaaatatgaa 3540

aagatgacca aaaatccaga tgagattgat gagaccacag agctcagtag ctgaaccagc 3600
agacctacct gcagtgggaa ccggcagcat cccagccagg gtttgctgtt tgcgtgcatg 3660
gatttctttt taaatcccat atttttttta tcatgtcgta ggtaaactaa cctggtatth 3720
taagagaaaa ctgcaggta gtttgatga agaaattgtg gggggtgggg gaggtgcggg 3780
gggcaggtag ggaaataata gggaaaatac ctatthttata tgatggggga aaaaaagtaa 3840
tctthaaact ggctggccca gagthtacct tctaatttgc attgtgtcag aaacatgaaa 3900
tgcttccaag catgacaact thtaagaaa aatatgatac tctcagatth taagggggaa 3960
aactgttctc thtaaaatat ttgtctthaa acagcaacta cagaagtga agtgcttgat 4020
atgtaagtac thccacttgt gtatathth atgaatattg atgttaacaa gaggggaaaa 4080
caaaacacag gthththcaa thtatgtgc tcatccaaag ttgccacaga tgatactthc 4140
aagtataat thtaththata aactaggtaa aatttgttgt tggthctth tataccacgg 4200
ctgccccctc cacaccccat ctgtctctaa tgatcaaaac atgcttgaat aactgagctt 4260
agagtatacc thctatatgt ccatttaagt taggagagg ggcatatag agactaaggc 4320
acaaaattht gththaaact cagaatataa catttatgta aaatcccatc tgctagaagc 4380
ccatctgtg ccagaggaag gaaaaggagg aaatttctt thctththtag gaggcacaa 4440
agthctctc taggatttgt ttggctgact ggcagtaacc tagtgaatth ttgaaagatg 4500
agtaatttht ttggcaacct thctctctcc thactgaacc actctccac thcttggtg 4560
taccattatt atagaagccc thtacagct gactthctct ccagcggthc aaagthtthc 4620
ctctctthac cctcatcca aagthccac thcttcagga cagctgtgt gcattagata 4680
thagggggga aagthctctg thtaattth acacttgcat gaattactgt atataaactc 4740
cttaactthc gggagctatt thcattthagt gctaaacaag taagaaaaat aagctagagt 4800
gaattthctaa atgttggaat gthtatgggat gtaacaatg thaaagtaaaa cactctcagg 4860
atthcaccag aagthacaga tgaggcactg gaaaccacca ccaaattagc aggtgcacct 4920
thctgtggctg thctgtthct gaagtactth thctthcaca agagtgaatt tgacctaggc 4980
aagthtgthc aaaaggtaga thctgagatg atthggtcag atthgggataa ggcccagcaa 5040
thctgcattht aacaagcacc ccagthcata ggatgcagat ggaccacact thgagaaaca 5100
ccaccatth thactththg cactthatt thctctgtthc tgagcccca cattctctag 5160
gagaaactth gathaaaatt cacagacact acatathctaa agctthgaca agthcttgac 5220
ctctataaac thcagagthc thattataaa atgggaagac tgagctggag thcagcagth 5280

atgcttttta gttttaaaag tctatgatct gatctggact tcctataata caaatacaca 5340
 atcctccaag aatttgactt ggaaaaggaa ttc 5373

<210> 3

<211> 1178

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ggggaagcaa aggagaagct gagaagatga aggaaaagtc agggctctgga ggggcggggg 60
 tcagggagct cctgggagat atggccacat gtagcggctc tgaggaaatgg gttacaggag 120
 acctctgggg agatgtgacc acagcaatgg gtaggagaat gtccagggtc atggaagtcg 180
 agtatcgggg acccccctt aacgaagaca gggccatgta gagggcccca gggagtga 240
 gagcctccag gacctccagg tatggaatac aggggacgtt taagaagata tggccacaca 300
 ctggggccct gagaagttag agcttcatga aaaaaatcag ggacccca gttccttgga 360
 agccaagact gaaaccagca ttatgagtct ccgggtcaga atgaaagaag aaggcctgcc 420
 ccagtggctt gtgaattccc gggggtgatt tcaactcccc ggctgtcca ggcttgtccc 480
 tgctacccc acccagcctt tcctgaggcc tcaagctgcc accaagcccc cagctccttc 540
 tccccgaga cccaaacaca ggcctcagga ctcaacacag cttttccctc caacccggtt 600
 ttctctccct caaggactca gctttctgaa gcccctccca gttctagttc tatctttttc 660
 ctgcatcctg tctggaagtt agaaggaaac agaccacaga cctgggtcccc aaaagaaatg 720
 gaggcaatag gttttgagg gcatggggac ggggttcagc ctccagggtc ctacacacaa 780
 atcagtcagt ggcccagaag acccccctcg gaatcggagc agggaggatg gggagtgtga 840
 ggggtatcct tgatgcttgt gtgtcccaa ctttccaaat ncccgcccc gcgatggaga 900
 agaaaccgag acagaagggtg cagggccac taccgttcc tccagatgag cttatgggtt 960
 tctccacaa ggaagttttc cgctggttga atgattctt ccccgccctc ctctcgcccc 1020
 agggacatat aaaggcagtt gttggcacac ccagccagca gacgctccct cagcaaggac 1080
 agcagaggac cagctaagag ggagagaagc aactgcagac cccccctgaa aacaaccctc 1140
 agacgccaca tcccctgaca agctgccagg caggttct 1178

<210> 4

<211> 1523

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

gggtcgatgg gggagatgga gcaactgcgt caggaagcgg agcagctcaa gaagcagatt 60
 gcagatgccca ggaaagcctg tgctgacgtt actctggcag agctggtgtc tggcctagag 120
 gtgggtgggac gagtccagat gcggacgcgg cggacgttaa ggggacacct ggccaagatt 180
 tacgccatgc actggggccac tgattctaag ctgctggtaa gtgcctcgca agatgggaag 240
 ctgacgtgtt gggacagcta caccaccaac aaggtgcacg ccatccact gcgctcctcc 300
 tgggtcatga cctgtgccta tgcccatca gggaactttg tggcatgtgg ggggctggac 360
 aacatgtgtt ccatctacaa cctcaaattc cgtgagggca atgtcaaggc cagccgggag 420
 ctttctgctc acacaggtta tctctcctgc tgccgcttcc tggatgacaa caatattgtg 480
 accagctcgg gggacaccac gtgtgccttg tgggacattg agactgggca gcagaagact 540
 gtatttgtgg gacacacggg tgactgcatg agcctggctg tgtctcctga cttcaatctc 600
 ttcatctcgg gggcctgtga tgccagtgcc aagctctggg atgtgagaga ggggacctgc 660
 cgtcagactt tcaactggcca cgagtcggac atcaacgcca tctgtttctt cccaatgga 720
 gaggccatct gcacgggctc ggatgacgct tcctgccgct tgtttgacct gcgggcagac 780
 caggagctga tctgtttctc ccacgagagc atcatctgcg gcatcacgtc cgtggccttc 840
 tccctcagtg gccgcctact attcgttggc tacgacgact tcaactgcaa tgtctgggac 900
 tccatgaagt ctgagcgtgt gggcatcctc tctggccacg ataacagggt gagctgcctg 960
 ggagtcacag ctgacgggat ggctgtggcc acaggttcct gggacagctt cctcaaaatc 1020
 tggaactgag gaggctggag aaagggaagt ggaaggcagt gaacacactc agcagccccc 1080
 tgcccgaccc catctcattc aggtgttctc ttctatatc cgggtgccat tcccactaag 1140
 ctttctcctt tgagggcagt ggggagcatg ggactgtgcc tttgggaggc agcatcaggg 1200
 acacaggggc aaagaactgc cccatctcct cccatggcct tccctcccca cagtcctcac 1260
 agcctctccc ttaatgagca aggacaacct gcccctcccc agccctttgc aggcccagca 1320
 gacttgagtc tgaggcccca ggccctagga ttctctcccc agagccacta cctttgtcca 1380
 ggccctgggtg gtatagggcg tttggccctg tgactatggc tctggcacca ctagggtcct 1440

ggccctcttc ttattcatgc tttctccttt ttctaccttt ttttctctcc taagacacct 1500
gcaataaagt gtagcaccct ggt 1523

<210> 5

<211> 1419

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gaattctgag ggcagagcgg gccactttct aggcctctga ttccatactg tgggtgttagt 60
tactttctgag aggacagctt gctgccagag ctctattttt tatgttagag gtcctttctg 120
cctgcagact ctgctgtctg ggaagggcac agcgtttagga gggagaggga ggtgtgagtc 180
cctccgtgga cccgctgctt tgtacttctc tatctcattt ccttttcagc accactctgg 240
gaaatcagta ttccagcccc attttatcct cagaaaattg aggcctctgag atgttatctc 300
tgtgacctgg gtcctattac gtgccaaagg catcatttaa gcctaagatg tcctggctcc 360
aagggtgtcag catctggaag acaggcgcct catcctgcc a tccctgctgc ggcttcactg 420
tggcccaggg gacatctcag cccgagaagg tcagcggccc cctcctggac caccgactcc 480
ccgcagaact cctctgtgcc ctctctcac cagaccttgt tcctcccagt tgctcccaca 540
gccagggggc agtgagggtc gctcttcccc cagccccact gaggaacca ggaagggtgaa 600
cgagagaatc agtcctgggtg ggggctgggg agggccccag acatgagacc agctcctccc 660
ccaggggatg ttatcagtgg gtccagaggg caaaataggg agcctgggtg agggaggggc 720
aaaggcctcg ggctctgagc ggccttgccc ttctccacca acccctccct acactcaggg 780
ggaggcggcg gtggggcaca cagggtgggg ggcgggtggc gggctgctgg gtgagcagca 840
ctcgcctgcc tggattgaaa cccagagatg gaggtgctgg gaggggctgt gagagctcag 900
ccctgtaacc aggccttgcc ggagccactg atgcccgtc ttctgtgcct ttactccaaa 960
catccccag cccaagccac ccacttgttc tcaagtctga agaagaagtc cctcaccct 1020
ctactccagg ctgtgttcag ggcttggggc tgggtggagg aggggcctga aattccagt 1080
tgaaaggctg agatgcccga gcccttgccc tatgtccaag ccatttcccc tctctacca 1140
gcctctccct ggggagccag tcagctagga aggaatgagg gctccccagg cccaccccca 1200
gttcctgagc tcatctgggc tgcagggtc gcgggacagc agcgtggact cagtctccta 1260

gggatttccc aactctcccg cccgcttgct gcactggac accctgcctc aggccctcat 1320
 ctccactggt cagcaggtga cctttgccca gcgccctggg tcctcagtgc ctgctgcctt 1380
 ggagatgata taaaacaggt cagaaccctc ctgcctgtc 1419

<210> 6

<211> 1278

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ccagacaagt gatttttgag gaggccctat ctataggaac aaagtaatta aaaaaatgta 60
 tttcagaatt tacaggccca tgtgagatat gattttttta aatgaagatt tagagtaatg 120
 ggtaaaaaag aggtatttgt gtgtttgttg attgttcagt cagtgaatgt acagcttctg 180
 cctcatatcc aggcaccatc tcttctgct ctttgttgtt aaatgttcca ttcctgggta 240
 atttcatgtc tgccatcgtg gatatgccgt ggctccttga acctgcttgt gttgaagcag 300
 gatcttcctt cctgtccctt cagtgcccta ataccatgta ttttaaggctg gacacatcac 360
 cactcccaac ctgcctcacc cactgcgtca ctttgtatca ctggcttctg gcgactctca 420
 ccaaggtctc tgtcatgccc tgttataacg actacaaaag caagtcttac ctataggaaa 480
 ataagaatta taaccctttt actggtcatg tgaaacttac catttgcaat ttgtacagca 540
 taaacacaga acagcacatc tttcaatgcc tgcatcctga aggcattttg tttgtgtctt 600
 tcaatctggc tgtgtctattg ttgggtgtta acagtctccc cagctacact ggaaacttcc 660
 agaaggcact tttcacttgc ttgtgtgttt tccccagtgt ctattagagg cctttgcaca 720
 gggtaggctc tttggagcag ctgaaggta cacaatccat gagcgggcag cagggtcaga 780
 agtggccccc gtgttgccta agcaagactc tcccctgccc tctgccctct gcacctccgg 840
 cctgcatgtc cctgtggcct cttgggggta catctcccgg ggctgggtca gaaggccttg 900
 gtggttggcc tcaggctgtc acacacctag ggagatgtc ccgtttcttg gaaccttggc 960
 cccgactcct gcaaacttcg gtaaagtgt aactcgacc tgcaccggct cactctgttc 1020
 agcagtgaat ctctgcatc atactaaga cttcctggaa gaggtcccag cgtgagtgtc 1080
 gcttctggca tctgtccttc tggccagcct gtggctctggc caagtgtgt aaccctctc 1140
 tccagcctgt gcacaggcag cctgggaaca gtcctatccc caccctcag ctataaatag 1200

ggcctcgtga cccggccagg ggaagaagct gccgttggtc tgggtactac agcagaaggt 1260
 aagccggggg cccctca 1278

<210> 7

<211> 3074

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

gaattccggg gagcaggaag agccaacatg ctggccccgc gcggagccgc cgtcctcctg 60
 ctgcacctgg tcctgcagcg gtggctagcg gcaggcgccc aggccacccc ccaggtcttt 120
 gaccttctcc catcttcag tcagaggcta aaccagcg cctctgtgcc agtcctgaca 180
 gaccccgccc tgaatgatct ctatgtgatt tccaccttca agctgcagac taaaagttca 240
 gccaccatct tcggtcttta ctcttcaact gacaacagta aatattttga atttactgtg 300
 atgggacgct taagcaaagc catcctccgt tacctgaaga acgatgggaa ggtgcatttg 360
 gtggttttca acaacctgca gctggcagac ggaaggcggc acaggatcct cctgaggctg 420
 agcaatttgc agcgaggggc cggctcccta gagctctacc tggactgcat ccaggtggat 480
 tccgttcaca atctccccag ggcttttgc ggccccctcc agaaacctga gaccattgaa 540
 ttgaggactt tccagaggaa gccacaggac ttcttgggaag agctgaagct ggtggtgaga 600
 ggctcactgt tccaggtggc cagcctgcaa gactgcttcc tgcagcagag tgagccactg 660
 gctgccacag gcacagggga cttaaccgg cagttcttgg gtcaaatgac acaattaaac 720
 caactcctgg gagaggtgaa ggaccttctg agacagcagg ttaaggaaac atcatttttg 780
 cgaaacacca tagctgaatg ccaggcttgc ggtcctctca agtttcagtc tccgaccca 840
 agcacggtgg tcgccccggc tccccctgca ccgccaacac gccacctcg tcggtgtgac 900
 tccaacccat gtttccgagg tgtccaatgt accgacagta gagatggctt ccagtgtggg 960
 ccctgccccg agggctacac aggaaacggg atcacctgta ttgatgttga tgagtgcaa 1020
 taccatcct gctacccggg cgtgcaactgc ataaatttgt ctcttggtt cagatgtgac 1080
 gcctgccag tgggcttcac agggcccatg gtgcagggtg ttgggatcag ttttgccaag 1140
 tcaaacaagc aggtctgcac tgacattgat gagtgtcgaa atggagcgtg cgttcccaac 1200
 tcgatctgcg ttaatacttt gggatcttac cgctgtgggc cttgtaagcc ggggtatact 1260

ggtgatcaga taaggggatg caaagtggaa agaaactgca gaaaccaga gctgaaccct 1320
 tgcagtgtga atgccagtg cattgaagag aggcaggggg atgtgacatg tgtgtgtgga 1380
 gtcggttggg ctggagatgg ctatatctgt ggaaaggatg tggacatcga cagttacccc 1440
 gacgaagaac tgccatgctc tgccaggaac tgtaaaaagg acaactgcaa atatgtgcca 1500
 aattctggcc aagaagatgc agacagagat ggcatgtggc acgcttgtga cgaggatgct 1560
 gacggagatg ggatcctgaa tgagcaggat aactgtgtcc tgattcataa tgtggacca 1620
 aggaacagcg ataaagatat ctttggggat gcctgtgata actgcctgag tgtcttaaat 1680
 aacgaccaga aagacaccga tggggatgga agaggagatg cctgtgatga tgacatggat 1740
 ggagatggaa taaaaacat tctggacaac tgcccaaat ttcccaatcg tgaccaacgg 1800
 gacaaggatg gtgatgtgt gggggatgcc tgtgacagtt gtcctgatgt cagcaaccct 1860
 aaccagtctg atgtggataa tgatctggtt ggggactcct gtgacaccaa tcaggacagt 1920
 gatggagatg ggcaccagga cagcacagac aactgcccc aagtcattaa cagtgccag 1980
 ctggacaccg ataaggatgg aattggtgac gagtgtgatg atgatgatga caatgatggt 2040
 atcccagacc tgggtccccc tggaccagac aactgccggc tgggtcccaa cccagcccag 2100
 gaggatagca acagcgacgg agtgggagac atctgtgagt ctgactttga ccaggaccag 2160
 gtcacgatc ggatcgacgt ctgccagag aacgcagagg tcaccctgac cgacttcagg 2220
 gcttaccaga ccgtgggcct ggatcctgaa ggggatgcc agatcgatcc caactgggtg 2280
 gtccgaacc agggcatgga gattgtacag accatgaaca gtgatcctgg cctggcagtg 2340
 gggtagacag cttttaatgg agttgacttc gaagggacct tccatgtgaa taccagaca 2400
 gatgatgact atgcaggctt tatcttggc taccaagata gctccagctt ctacgtggc 2460
 atgtggaagc agacggagca gacatattgg caagccacc cattccgagc agttgcagaa 2520
 cctggcattc agctcaaggc tgtgaagtct aagacaggc caggggagca tctccggaac 2580
 tccctgtggc acacggggga caccagtac caggtcaggc tgctgtggaa ggactccagg 2640
 aatgtgggct ggaaggacaa ggtgtcctac cgctggttcc tacagcacag gcccaggtg 2700
 ggctacatca gggtagatt ttatgaaggc tctgagttgg tggctgactc tggcgtcacc 2760
 atagacacca caatgcgtgg aggccgactt ggcgttttct gcttctctca agaaaacatc 2820
 atctggtcca acctcaagta tcgctgcaat gacaccatcc ctgaggactt ccaagagttt 2880
 caaaccaga atttcgaccg cttcgataat taaaccaagg aagcaatctg taactgcttt 2940
 tcggaacact aaaaccatat atattttaac ttcaattttc tttagctttt accaacccea 3000

atatatcaaa acgttttatg tgaatgtggc aataaaggag aagagatcat ttttaaaaaa 3060
 aaaaaaaaaa aaaa 3074.

<210> 8

<211> 4593

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ggatccagct gtctctcctt gcgatacctgt cttcggggaa gtccacgtcc taggcaggtc 60
 ctcccaaagt gcccttgggt ccgatacccc ctcccagcgt ctgacaggtc ctgtgcacca 120
 cctccccac tccccattca aagccctctt ctctgaagtc tccggttccc agagctcttg 180
 caatccaggc tticcttgga agtggctgta acatgtatga aaagaaagaa aggaggacca 240
 agagatgaaa gagggctgca cgcgtggggg cccgagtggg gggcggggac agtcgtcttg 300
 ttacaggggt gctggccttc cctggcgcct gccctgtcg gccccgcccg agaacctccc 360
 tgcgccaggg cagggtttac tcatcccggc gaggtgatcc catgcgcgag ggccgggcgca 420
 agggcggcca gagaaccag caatccaggt atgcggcacc agcccttccc accaggcact 480
 tccttctttt tcccgaacgt ccaggggagg agggccgggc acttataaac tcgagccctg 540
 gccgatccgc atgtcagagg ctgcctcgca ggggctgcgc gcagcggcaa gaagtgtctg 600
 ggctggggacg gacaggagag gctgtcgcca tcggcgctct gtgcccctct gctccggcac 660
 ggccctgtcg cagtgcgccg gctttccccg gcgcctgcac gcggcgcgcc tgggtaacat 720
 gcttggggtc ctggctcctt gcgcgctggc cctggccggc ctgggggttc ccgcacccgc 780
 agagccgcag ccgggtggca gccagtgcgt cgagcacgac tgcttcgcgc tctacccggg 840
 ccccgcgacc ttctcaatg ccagtcagat ctgcgacgga ctgcggggcc acctaatgac 900
 agtgcgctcc tcgggtggctg ccgatgtcat ttcttgcta ctgaacggcg acggcggcgt 960
 tggccgcccg cgcctctgga tcggcctgca gctgccaccc ggctgcggcg accccaagcg 1020
 cctcgggccc ctgcgcgggt tccagtgggt tacgggagac aacaacacca gctatagcag 1080
 gtgggcacgg ctgcacctca atggggctcc cctctgcggc ccgttgtgctg tcgctgtctc 1140
 cgctgctgag gccactgtgc ccagcgagcc gatctgggag gagcagcagt gcgaagtgaa 1200
 ggccgatggc ttctctctcg agttccactt cccagccacc tgcaggccac tggctgtgga 1260

gcccgccgcc gcggctgccg ccgtctcgat cacctacggc accccgttcg cggcccgccg 1320
 agcggacttc caggcgctgc cgggtgggcag ctccgcccg gtggctcccc tcggcttaca 1380
 gctaattgtgc accgcgccgc ccggagcggc ccaggggcac tgggccaggg aggcgcgggg 1440
 cgcttgggac tgcagcgtgg agaacggcgg ctgcgagcac gcgtgcaatg cgatccctgg 1500
 ggctccccgc tgccagtgcc cagccggcgc cgccctgcag gcagacgggc gctcctgcac 1560
 cgcatccgcg acgcagtcct gcaacgacct ctgcgagcac ttctgcgttc ccaaccccga 1620
 ccagccgggc tcctactcgt gcatgtgcga gaccggctac cggctggcgg ccgaccaaca 1680
 ccggtgcgag gacgtggatg actgcatact ggagcccagt ccgtgtccgc agcgttgtgt 1740
 caacacacag ggtggcttcg agtgccactg ctaccctaac tacgacctgg tggacggcga 1800
 gtgtgtggag cccgtggacc cgtgcttcag agccaactgc gactaccagt gccagcccct 1860
 gaaccaaact agctacctt gcgtctgcgc cgagggttc gcgcccattc cccacgagcc 1920
 gcacaggtgc cagatgtttt gcaaccagac tgcctgtcca gccgactgcg accccaacac 1980
 ccaggctagc tgtgagtgcc ctgaaggcta catcctggac gacggtttca tctgcacgga 2040
 catcgacgag tgcgaaaacg gcggcttctg ctccggggtg tgccacaacc tcccgggtac 2100
 cttcgagtgc atctgcgggc ccgactcggc ccttgtccgc cacattggca ccgactgtga 2160
 ctccggcaag gtggacgggtg gcgacagcgg ctctggcgag cccccgcca gcccgacgcc 2220
 cggctccacc ttgactcctc cggccgtggg gctcgtgcat tgggcttgc tcataggcat 2280
 ctccatcgcg agcctgtgcc tgggtggggc gcttttggcg ctctctgcc acctgcgcaa 2340
 gaagcagggc gccgccaggg ccaagatgga gtacaagtgc gcggcccctt ccaaggaggt 2400
 agtgctgcag cacgtgcgga ccgagcggac gccgcagaga ctctgagcgg cctccgtcca 2460
 ggagcctggc tccgtccagg agcctgtgcc tctcaccac cagctttgct accaaagcac 2520
 cttagctggc attacagctg gagaagacc tccccgcacc cccaagctg ttttcttcta 2580
 ttccatggct aactggcgag ggggtgatta gagggaggag aatgagcctc ggcctcttcc 2640
 gtgacgtcac tggaccactg ggcaatgatg gcaattttgt aacgaagaca cagactgcga 2700
 tttgtcccag gtcctcacta ccgggcgcag gagggtagc gttattggtc ggcagccttc 2760
 tgggcagacc ttgacctcgt gggctaggga tgactaaaat atttttttt ttttaagtatt 2820
 taggtttttg tttgtttcct ttgttcttac ctgtatgtct ccagtatcca ctttgcacag 2880
 ctctccggtc tctctctctc tacaaactcc cacttgtcat gtgacaggta aactatcttg 2940
 gtgaattttt ttttctagc cctctcacat ttatgaagca agccccactt attccccatt 3000

ctctctagtt ttctctccc aggaactggg ccaactcacc tgagtcaccc tacctgtgcc 3060
 tgaccctact tcttttgctc ttagctgtct gctcagacag aacccttaca tgaaacagaa 3120
 acaaaaacac taaaaataaa aatggccatt tgctttttca ccagatttgc taatttatcc 3180
 tgaaatttca gattcccaga gcaaaataat tttaaacaaa ggttgagatg taaaaggtat 3240
 taaattgatg ttgctggact gtcatagaaa ttacacccaa agaggatatt atctttactt 3300
 ttaaacagtg agcctgaatt ttgttgctgt ttgatttgt actgaaaaat ggtaattgtt 3360
 gctaattctt ttatgcaatt tccttttttg ttattattac ttatttttga cagtgttgaa 3420
 aatgttcaga aggttgctct agattgcgag aagagacaaa cacctcccag gagacagttc 3480
 aagaaagctt caaactgcat gattcatgcc aattagcaat tgactgtcac tgttccttgt 3540
 cactggtaga caaaaataaa accagctcta ctggtcttgt ggaattggga gcttgggaat 3600
 ggatcctgga ggatgccc aa ttagggccta gccttaatca ggtcctcaga gaatttctac 3660
 catttcagag aggctttttg gaatgtggcc cctgaacaag aattggaagc tgccctgccc 3720
 atgggagctg gttagaaatg cagaatccta ggctccaccc catccagttc atgagaatct 3780
 atatttaaca agatctgcag ggggtgtgtc tgctcagtaa tttgaggaca accattccag 3840
 actgcttcca attttctgga atacatgaaa tatagatcag ttataagtag caggccaagt 3900
 caggccctta ttttcaagaa actgaggaat tttctttgtg tagctttgct ctttggtaga 3960
 aaaggctagg tacacagctc tagacactgc cacacagggt ctgcaaggtc tttggttcag 4020
 ctaagctagg aatgaaatcc tgcttcagtg tatggaaata aatgtatcat agaaatgtaa 4080
 cttttgtaag acaaagggtt tcctcttcta ttttgtaaac tcaaaatatt tgtacatagt 4140
 tattttatta ttggagataa tctagaacac aggcaaaatc cttgcttatg acatcacttg 4200
 tacaaaataa acaataaca atgtgctctc gggttgtgtg tctgttcatt ttctccctc 4260
 agtgccctca ttttatgtca ttaaattgggg ctacaaaacc atgcaaatgc tatgagatgc 4320
 atggagggtc gccctgtacc ccagcacttg tgttgtctgg tgatggcacc atctctgatt 4380
 ttcaaagctt ttccagagg ctattatatt cactgtagaa tgatttcatg ctatctctgt 4440
 gtgcacaaat atttattttc tttctgtaac cataacaact tcatatatga ggacttgtgt 4500
 ctctgtgctt ttaaattgcat aaatgcatta taggatcatt tgttggatg aattaaataa 4560
 acccttctg gggcatctgg cgaatcccag ctg 4593

<211> 6163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

tgggggtctcc cccctctgtg tgggggagaag tgtgccagag agacgcatgt cctcctcctg 60
 tggaggggct gttctccacc accacatgtc ttcctaccaa tctgctcccc agaggggctgc 120
 ctgctgtgca cttgggtcct ggagcccttc tccacccggt gagtggccag caggggtgtgg 180
 ggttatgtga gggtagaaag gacagcaaag agaaatggcc tcccagctgg gggaggggca 240
 ggcaaactgg aacctacagg cactgacctt tgtcgagaag agtgtagcct tcccagaatg 300
 ggaggagcag ggcagagcag gggtaggggg tgggggtctg ttttctgagg gactgatcac 360
 ttacttggtg gaatacagca cagccctggc tggccctaag gaaaggggac atgagcccag 420
 ggagaaaata agagagggag ctgcacttag ggcttagcaa acacagtagt aagatggaca 480
 cagccccaat cccattctt agctgggtcat tctcgttag cttaagggtc tgaatctggt 540
 gctggggaag ctgggcccagg caagccaggg cgcaaggaga gggtaatggg aggaggccca 600
 ctcatgttga cagacctaca ggaaatccca atattgaatc aggtgcaagc ctctttgcac 660
 aacttgtgaa aggaggagga agccatgtgg ggggtcctgt gaaggaaccg gaaggggttc 720
 tgccaagggg gcaggagggc aggtgtgatc tatgagacag atatgttagt gggcgccctaa 780
 gacaaggtaa gccctaagg tgggcatcac ccagcaggtg cccgttcctg ggcagctggt 840
 ctcaggaagg aagtcccaga actgttagcc catctcttgg cctcagataa tggagtattt 900
 caggacttgg agtccagaga aaagctccag tggctttaag tgtgggggta gatagggaaa 960
 gatagagggt aatttctccc ataccgctt ttaatcctga cctctagtgg tcccagttac 1020
 agctttgtgc agttcccctc cccagcccca ctccccaccg cagaagttac cctcaacat 1080
 attgcgcccg tttgccagtt ctcacccag gccctgcac ccattttcca ctctcttctc 1140
 caggctgaag ccacaatact ttccttctct atccccatcc cagattttct ctgacctaac 1200
 aaccaagggt gtcagaatt taaggctaata taagatatgt gtgtatacat atcatgtcct 1260
 gctgctctca gcaggggtag gtggcaccaa atccatgtcc gattcactga ggagtcctga 1320
 caaaaaggag acaccatatg ctttcttctt ttctttcttt ctttctttct ttcttttttt 1380
 tttttgagac ggagttttcac tcttattgcc caggctggag tgcaatgggt cgatctcggc 1440
 tcaccacaac ctccgcctcc cagggtacaag cgattctcct gtctcagcct cccaagtagc 1500

ttggattaca ggcatgaacc accacaccct gctagttttt ttgtatttcg tagagccggg 1560
 gtttcacat gttagttagg ctggtggcga actcctgacc tcaggtgatc caccgcctt 1620
 ggactcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccactgc acccggcaca ccatatgctt 1680
 tcatcacaag aaaatgtgag agaattcagg gctttggcag ttccaggctg gtcagcatct 1740
 caagccctcc ccagcatctg ttcaccctgc caggcagtct cttcctagaa acttggttaa 1800
 atgttcactc ttcttgctac tttcaggata gattcttcac ctttggtccg cctttgcccc 1860
 accctactct gcccagaagt gcaagagcct aagccgcctc catggcccca ggaaggattc 1920
 aggggagagg ccccaaacag ggagccacgc cagccagaca ccccgccag aatggagctg 1980
 actggtgaga acacacctga ggggctaggg ccatatggaa acatgacaga aggggagaga 2040
 gaaaggagac acgtgcagg gggcaggaag ctgggggaac ccattctccc aaaaataagg 2100
 ggtctgaggg gtggattccc tgggtttcag gtctgggtcc tgaatgggaa ttcctggaat 2160
 accagctgac aatgatttcc tcctcatctt tcaacctcac ctctcctcat ctaagaattg 2220
 ctctctgtgg tcatgcttct cctaactgca aggctaacgc tgtccagccc ggctcctcct 2280
 gcttgtgacc tccgagtcct cagtaaaactg cttcgtgact cccatgtcct tcacagcaga 2340
 ctggtgagaa ctccaacat tatcccttt atccgcgtaa ctggtaagac acccactc 2400
 ccaggaagac accatcatt cctctaactc cttgacccaa tgactattct tcccatattg 2460
 tccccaccta ctgatcacac tccttgacaa ggattattct tcacaataca gcccgcat 2520
 aaaagctctc gtctagagat agtactcatg gaggactagc ctgcttatta ggctaccata 2580
 gctctctcta tttcagctcc cttctcccc caccaatctt tttcaacaga gccagtgcc 2640
 agaggttcac ctttgccta cactgtcct gctgcctgct gtggacttta gcttgggaga 2700
 atggaaaacc cagatggtaa gaaagccatc cctaaccttg gcttcctaa gtcctgtctt 2760
 cagtttccca ctgcttccca tggattctcc aacattcttg agcttttta aaatatctca 2820
 ccttcagctt ggccacccta acccaatcta cattcaccta tgatgatagc ctgtggataa 2880
 gatgatggct tgcaggcca atatgtgaat agatttgaag ctgaacacca tgaaaagctg 2940
 gagagaaatc gctcatggcc atgcctttga cctattccc ttcagtcttc ttaaattggc 3000
 atgaagaagc aagactcata tgcattccac agatgacaca aagctgggaa gtaccactaa 3060
 aataacaaaa gactgaatca agattcaaat cactgaaaga ctaggtcaaa aacaaggatga 3120
 aacaacagag atataaactt ctacatgtgg gccgggggct cacgcctgta atcccagcac 3180
 tttgggaggc cgaggcaggc agatcacctg agggcaggag tttgagagca gcctggccaa 3240

catggcgaaa ccccgctctct actaagaata cagaattagc cgggcatggt agtgcattgcc 3300
tgtaatccca gctacttgga aggctgaagc aggagaatcc cttgaaccca ggaggtggag 3360
gtttagtgta gctgagatca tgccaatgca ctccagcctg ggtgacaaga gcaaaaactcc 3420
gtctcaaaaa gaaaaaaaaa ttctacatgt gtaaattaat gagtaaagtc ctattccagc 3480
tttcaggcca caatgccctg cttccatcat ttaagcctct ggccctagca cttcctacga 3540
aaaggatctg agagaattaa attgccccca aacttaccat gtaacattac tgaagctgct 3600
attcttaaag ctagtaattc ttgtctgttt gatgttttagc atccccattg tggaaatgct 3660
cgtacagaac tctattccga gtggactaca cttaaataata ctggcctgaa caccggacat 3720
ccccctgaag acatatgcta attattaag aggagaccata ttaaactaac atgtgtctag 3780
aaagcagcag cctgaacaga aagagactag aagcatgttt tatgggcaat agtttaaaaa 3840
actaaaatct atcctcaaga accctagcgt cccttcttcc ttcaggactg agtcaggga 3900
gaagggcagt tcctatgggt cccttctagt cctttctttt catccttatg atcattatgg 3960
tagagtctca tacctacatt tagtttattt attattatta ttgagacgg agtctcactc 4020
tatccccag gctggagtgc agtggcatga tctcaactca ctgcaacctc agcctcccgg 4080
attcaagcga ttctcctgtc tcagtctccc aagtagctgg gattacaggt gccaccacc 4140
atgccagct aatttggtga tttgtggtag agatgggggt tcaccatgtt gggcaggctg 4200
atcttgaact cctgacctca ggtgatccac ctgcctcagc ctcccaaagt gctgggatta 4260
caggcgtgag ccactgcacc cagccttcat tcagtttaa aatcaaatga tcctaagggt 4320
ttgcagcaga aagagtaaat ttgcagcact agaaccaaga ggtaaaagct gtaacagggc 4380
agatttcagc aacgtaagaa aaaaggagct cttctcactg aaaccaagt taagaccagg 4440
ctggactaga ggacacggga gtttttgaag cagaggctga tgaccagctg tcgggagact 4500
gtgaaggaat tcctgccctg ggtgggacct tggctctgtc cagtctcag cctgtatgat 4560
tactctgct ggctactcct aaggctcccc acccgctttt agtgtgccct ttgaggcagt 4620
gcgcttctct cttcatctc ttctcagga ggagaccaag gcacaggaca ttctgggagc 4680
agtgaccctt ctgctggagg gagtatggc agcacgggga caactgggac ccacttgcct 4740
ctcatccctc ctggggcagc ttcttgga ggtccgtctc ctcttgggg ccctgcagag 4800
cctccttga acccaggtaa gtccccagtc aagggatctg tagaaactgt tcttttctga 4860
ctcagctccc ctagaagacc tgagggaaga agggctcttc caggagctc aagggcagaa 4920
gagctgatct actaagagtg ctccctgcca gccacaatgc ctgggtactg gcacctgtc 4980

tttcctactt agacaaggga ggcctgagat ctggccctgg tgtttggcct caggaccatc 5040
ctctgccctc agcttcctcc acagggcagg accacagctc acaaggatcc caatgccatc 5100
ttcctgagct tccaacacct gctccgagga aaggtgcgtt tcctgatgct tgtaggaggg 5160
tccaccctct gcgtcaggcg ggccccaccc accacagctg tccccagcag aacctctcta 5220
gtcctcacac tgaacgagct cccaaacagg acttctggat tgttggagac aaacttcact 5280
gcctcagcca gaactactgg ctctgggctt ctgaagtggc agcagggatt cagagccaag 5340
attcctggtc tgctgaacca aacctccagg tccctggacc aaatccccgg atacctgaac 5400
aggatacacg aactcttgaa tggaactcgt ggactctttc ctggaccctc acgcaggacc 5460
ctaggagccc cggacatttc ctcaggaaca tcagacacag gctccctgcc acccaacctc 5520
cagcctggat attctccttc cccaacccat cctcctactg gacagtatac gctcttcctt 5580
cttccaccca ccttgeccac ccctgtggtc cagctccacc ccctgcttcc tgacccttct 5640
gctccaacgc ccaccctac cagccctctt ctaaacacat cctacacca ctcccagaat 5700
ctgtctcagg aagggttaagg ttctcagaca ctgccgacat cagcattgtc tcgtgtacag 5760
ctcccttccc tgcagggcgc ccctgggaga caactggaca agatttccta ctttctcctg 5820
aaacccaaag ccctggtaaa agggatacac aggactgaaa agggaatcat ttttactgt 5880
acattataaa ctttcagaag ctattttttt aagctatcag caatactcat cagagcagct 5940
agctcttttg tctattttct gcagaaattt gcaactcact gattctcaac atgctctttt 6000
tctgtgataa ctctgcaaag acctgggctg gcctggcagt tgaacagagg gagagactaa 6060
ccttgagtca gaaaacagag gaagggtaat ttcctttgct tcaaattcaa ggccttccaa 6120
cgcccccatc ccctttacta tcattctcag tgggactctg atc 6163

<210> 10

<211> 1505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gctggtcgga ggctcgcagt gctgtcggcg agaagcagtc gggtttggag cgcttgggtc 60
gcgttgggtgc gcggtggaac gcgcccaggg accccagttc ccgcgagcag ctccgcgccg 120
cgcctgagag actaagctga aactgctgct cagctcccaa gatggtgcca cccaaattgc 180

atgtgctttt ctgcctctgc ggctgcctgg ctgtggttta tccttttgac tggcaataca 240
 taaatcctgt tgcccatatg aaatcatcag catgggtcaa caaaatacaa gtactgatgg 300
 ctgctgcaag ctttggccaa actaaaatcc cccggggaaa tgggccttat tccgttggtt 360
 gtacagactt aatgtttgat cacactaata agggcacctt cttgcgttta tattatccat 420
 cccaagataa tgatgcctt gacaccctt ggatcccaaa taaagaatat ttttggggtc 480
 ttagcaaatt tcttgaaca cactggctta tgggcaacat tttgaggtta ctctttggtt 540
 caatgacaac tcctgcaaac tggaattccc ctctgaggcc tggtgaaaaa tatccacttg 600
 ttgttttttc tcatggtctt ggggcattca ggacacttta ttctgctatt ggcatgacc 660
 tggcatctca tgggtttata gttgctgctg tagaacacag agatagatct gcactctgca 720
 ctactatatt caaggacca tctgctgcag aaatagggga caagtcttgg ctctacctta 780
 gaaccctgaa acaagaggag gagacacata tacgaaatga gcaggtacgg caaagagcaa 840
 aagaatgttc ccaagctctc agtctgattc ttgacattga tcatggaaag ccagtgaaga 900
 atgcattaga tttaaagttt gatatggaac aactgaagga ctctattgat agggaaaaaa 960
 tagcagtaat tggacattct tttggtggag caacggttat tcagactctt agtgaagatc 1020
 agagattcag atgtggtatt gccctggatg catggatgtt tccactgggt gatgaagtat 1080
 attccagaat tcctcagccc ctctttttta tcaactctga atatttccaa tatcctgcta 1140
 atatcataaa aatgaaaaaa tgctactcac ctgataaaga aagaaagatg attacaatca 1200
 ggggttcagt ccaccagaat tttgctgact tcacttttgc aactggcaaa ataattggac 1260
 acatgctcaa attaaaggga gacatagatt caaatgtagc tattgatctt agcaacaaag 1320
 cttcattagc attcttaca aagcatttag gacttcataa agattttgat cagtgggact 1380
 gcttgattga aggagatgat gagaatctta ttccaggac caacattaac acaaccaatc 1440
 aacacatcat gttacagaac tcttcaggaa tagagaaata caattaggat taaaataggt 1500
 ttttt 1505

<210> 11

<211> 3834

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

cctgagacag aggcagcagt gatacccacc tgagagatcc tgtgtttgaa caactgcttc 60
ccaaaacgga aagtatttca agcctaaacc tttgggtgaa aagaactctt gaagtcatga 120
ttgcttcaca gtttctctca gctctcactt tgggtgcttct cattaaagag agtggagcct 180
ggtcttataa cacctccacg gaagctatga cttatgatga ggccagtgtt tattgtcagc 240
aaaggtacac acacctgggt gcaattcaaa acaaagaaga gattgagtac cttaaactcca 300
tattgagcta ttcaccaagt tattactgga ttggaatcag aaaagtcaac aatgtgtggg 360
tctgggtagg aaccagaaa cctctgacag aagaagccaa gaactgggct ccaggtgaac 420
ccaacaatag gcaaaaagat gaggactgag tggagatcta catcaagaga gaaaaagatg 480
tgggcatgtg gaatgatgag aggtgcagca agaagaagct tgccctatgc tacacagctg 540
cctgtaccaa tacatcctgc agtggccacg gtgaatgtgt agagaccatc aataattaca 600
cttgcaagtg tgaccctggc ttcagtggac tcaagtgtga gcaaattgtg aactgtacag 660
ccctggaatc ccctgagcat ggaagcctgg ttgacagtca cccactggga aacttcagct 720
acaattcttc ctgctctatc agctgtgata ggggttacct gccaaagcagc atggagacca 780
tgacagtgtt gtcctctgga gaatggagtg ctcctattcc agcctgcaat gtggttgagt 840
gtgatgctgt gacaaatcca gccaatgggt tcgtggaatg tttccaaaac cctggaagct 900
tcccatggaa cacaacctgt acatttgact gtgaagaagg atttgaacta atgggagccc 960
agagccttca gtgtacctca tctgggaatt gggacaacga gaagccaacg tgtaaagctg 1020
tgacatgcag ggccgtccgc cagcctcaga atggctctgt gagggtgcagc cattcccctg 1080
ctggagagtt caccttcaaa tcctcctgca acttcacctg tgaggaaggc ttcattgttc 1140
agggaccagc ccaggttgaa tgcaccactc aagggcagtg gacacagcaa atcccagttt 1200
gtgaagcttt ccagtgcaca gccttgtcca accccgagcg aggctacatg aattgtcttc 1260
ctagtgttc tggcagtttc cgttatgggt ccagctgtga gttctcctgt gagcagggtt 1320
ttgtgttgaa gggatccaaa aggctccaat gtggccccac aggggagtgg gacaacgaga 1380
agcccacatg tgaagctgtg agatgcgatg ctgtccacca gccccgaag ggtttgggtg 1440
ggtgtgtcct tccccctatt ggagaattca cctacaagtc ctcttgtgcc ttcagctgtg 1500
aggagggatt tgaattatat ggatcaactc aacttgagtg cacatctcag ggacaatgga 1560
cagaagaggt tccttctgct caagtggtaa aatgttcaag cctggcagtt ccgggaaaga 1620
tcaacatgag ctgcagtggg gagcccgtgt ttggcactgt gtgcaagttc gcctgtcctg 1680
aaggatggac gctcaatggc tctgcagctc ggacatgtgg agccacagga cactggtctg 1740

gcctgctacc tacctgtgaa gctcccactg agtccaacat tcccttggtgta gctggacttt 1800
 ctgctgctgg actctccctc ctgacattag caccatttct cctctggctt cggaaatgct 1860
 tacggaaagc aaagaaattt gttcctgcca gcagctgcca aagccttgaa tcagacggaa 1920
 gctaccaaaa gccttcttac atcctttaag ttcaaaagaa tcagaaacag gtgcatctgg 1980
 ggaactagag ggatacactg aagttaacag agacagataa ctctcctcgg gtctctggcc 2040
 cttcttgccct actatgccag atgcctttat ggctgaaacc gcaacacca tcaccacttc 2100
 aatagatcaa agtccagcag gcaaggacgg ccttcaactg aaaagactca gtgttccctt 2160
 tcctactctc aggatcaaga aagtgttggc taatgaaggg aaaggatatt ttcttccaag 2220
 caaagggtgaa gagaccaaga ctctgaaatc tcagaattcc ttttctaact ctcccttgct 2280
 cgctgtaaaa tcttggcaca gaaacacaat attttgtggc tttctttctt ttgcccttca 2340
 cagtgtttcg acagctgatt acacagttgc tgtcataaga atgaataata attatccaga 2400
 gtttagagga aaaaaatgac taaaaatatt ataacttaaa aaaatgacag atgttgaatg 2460
 cccacaggca aatgcatgga ggggttgtaa tgggtgcaaat cctactgaat gctctgtgcg 2520
 agggttacta tgcacaattt aatcacttcc atccctatgg gattcagtc ttcttaaaga 2580
 gttcttaagg attgtgatat ttttacttgc attgaatata ttataatctt ccatacttct 2640
 tcattcaata caagtgtggt agggacttaa aaaacttgta aatgctgtca actatgatat 2700
 ggtaaaagtt acttattcta gattaccccc tcattgttta ttaacaaatt atgttacatc 2760
 tgttttaaat ttatttcaaa aagggaact attgtcccct agcaaggcat gatgttaacc 2820
 agaataaagt tctgagtgtt tttactacag ttgtttttg aaaacatggt agaattggag 2880
 agtaaaaact gaatggaagg tttgtatatt gtcagatatt tttcagaaa tatgtggttt 2940
 ccacgatgaa aaacttccat gaggccaaac gttttgaact aataaaagca taaatgcaaa 3000
 cacacaaagg tataatttta tgaatgtctt tgttggaata gaatacagaa agatggatgt 3060
 gctttgcatt cctacaaaga tgtttgtcag atgtgatatg taaacataat tcttgtatat 3120
 tatggaagat tttaaattca caatagaaac tcaccatgta aaagagtcac ctggttagatt 3180
 tttacgaat gaagatgtct aatagttatt ccctatttgt tttcttctgt atgttagggt 3240
 gctctggaag agaggaatgc ctgtgtgagc aagcatttat gttatttat aagcagattt 3300
 aacaattcca aaggaatctc cagttttcag ttgatcactg gcaatgaaaa attctcagtc 3360
 agtaattgcc aaagctgctc tagccttgag gagtgtgaga atcaaaactc tcctacactt 3420
 ccattaactt agcatgtgtt gaaaaaaaaa gtttcagaga agttctggct gaacactggc 3480

aacgacaaag ccaacagtca aaacagagat gtgataagga tcagaacagc agaggttctt 3540
 ttaaaggggc agaaaaactc tgggaaataa gagagaacaa ctactgtgat caggctatgt 3600
 atggaataca gtgttatttt ctttgaaatt gtttaagtgt tgtaaattatt tatgtaaact 3660
 gcattagaaa ttagctgtgt gaaataccag tgtggtttgt gtttgagttt tattgagaat 3720
 tttaaattat aacttaaaat attttataat ttttaaagta tatatttatt taagcttatg 3780
 tcagacctat ttgacataac actataaagg ttgacaataa atgtgcctat gttt 3834

<210> 12

<211> 5204

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gtaatatctt gggcaagccc tagagcttct ttcctgaccc ttagttaata agatgttatt 60
 tggtcacatt cagtcacaat aatagactca ttttagtaat aaacatctta agactagtaa 120
 ttaaaactct ttacttcaca ccaagtttcc tcccaagct tggcctgttc ctggctggca 180
 gcctgaagta gggaaaggag agatatgggtg accttttctt tgtaccttc tagctaccct 240
 ctataccctg accccacata cataattgag ctgtggcttc tgactctact gggtttgggg 300
 atgagaggca gtgagagtaa aatgaaggag tggttttaat taatggcaca gctaaaactg 360
 gattttgttc tctctgcaca tggcagatgt ttaaagctca ttctttctt tatgcaagtt 420
 tttacaccat ccagcctcat ttgtacctct tgaatttttg ctgagtgcc taccaccatt 480
 caggatcaag acaaaaatca atgagcactt attgtgtgtc atgcacccta caaagtgcc 540
 ggatatttat ccaaactcct ggcaatgcta aacacaatgc aaaaagacat attagaaaac 600
 gaatcttatt aacttttagct tttcaactgt atttcatcat aaagtcttac tttacaagat 660
 aattgctgtt gtgaaaaagg gaaaggctcat ggtctcattt cccagatgtt atttgatata 720
 tgctataaat tatattacct ccaacatagt ctgcactttg aacttagaaa aacaatcttc 780
 agacggcatg cattctaatt cttgaaataa gtatgccac aaactgtagt ttaagacaga 840
 ataggatgc ttctcatgtt ttaattcagt tgaatttcag aagatctcag gaatgtacag 900
 aacgagaatt aagaattaat aagaataaga attaattaat tgcttgacat agagtagtta 960
 ggtgatttcc tgaactttta gcttccacat cacagtatga agttggttca agataagaaa 1020

tataataaat tctcgcccaa ggacagacct gaatctctag ctgcctagag gctgactcaa 1080
ctgaaatcat ggcgtttgac agcacttgga aggtagaccg gaggtaaaac tatgacaagt 1140
tcatggaaaa aatgggtaaa gactttatct ctttgtggct cattctttgc tttcttacia 1200
acatttttct ttctaactcc taaatctcta ggagattaca gatagcttac agatagctcc 1260
tgatgtggta gagagggatc cagaagatgt tcagaggagg gaaaccatat tttcccttct 1320
tacattagga agaattccact atctcactaa tggaagaaaa gattctttga gtgctgttct 1380
ctgaaacaca ccaaaaagat ccagaaatgt ttccttact ctttaactga aaaatgactt 1440
ttttgttgtt ttacagtaag aaaatggcag cgtgtaatga taacttccag atctgaaaaat 1500
gttaaattct aggagatgga aaaacaaaga ccatataaga aagtaatgga aaaagtcttc 1560
ttaaaattta tagctctgaa taagttagat ttaattctga tttcttctaa cttaaaaaag 1620
ttttggaata atcttgagaa gctgtgtagt tttctccagg gcgtttaatt taactgattt 1680
ataatttgat accaatactc tggcagccca tatactatac aagataggca aacaaatttg 1740
tgtcattccc ctaaaagaaa aatctgcac aattatagct tacagtttag gaactctaag 1800
tttaaattta taaaagttgt agattcttat agtgattttg gcttaatat tgctaatttt 1860
ctcatttttg tgcagaaaag aaatgccaca agaagcaaat agaactataa agttcaaaaat 1920
gttaaagcca ctaagaaaaa caaaggggca ttaagaaaa aagaatactg tatatgtgga 1980
attaaagatg tgcttcctta taaatatatg aatatacatt ttaatcctc atttaatat 2040
tctagaattt gatttactta acactgaaat gaacagtttg ttaatcttat taaggttgct 2100
cagctctaag attctataat tctgtactct acttaatttt tctcaagtta tggaaaaaca 2160
actttaatca gttctcttga tcggattgaa cctgaacttc tatagaagca atctgaatgt 2220
tcttgtgcaa aggcaatgct accgagtttt ctcccccac tcaaaataaa caaacaaaac 2280
ataacttgga aaaataaaca cttcctatgg gatttgactt tattttctcc attgtcttac 2340
cttttacagg tgtaatatata gtgaaaagga agcttgcagc tcatgacaat ttgaagctga 2400
caattacaca agaaggaaat aaattcacag tcaaagaatc aagcgctttt cgaaacattg 2460
aagttgtttt tgaacttggt gtcaccttta attacaacct agcagacgga actgaactca 2520
gggtaagaat ttttttttt atgagcaatg cattcttgat tttctaccc aatattaaaa 2580
tgatttctgc tctatttcat tggatggttt aattaatgca ggtctccttc actaactgaa 2640
gaagccaatg aagtttgtct acattatata ttacacaaat tggcagggtta tttaaatatg 2700
cttttatttt tatacgcatc tgtgaagaat ctgaattgaa cagtaagaat tagaaaacta 2760

tcttttgaat gactgaatat agacctattc ataaagaaat ttaaaactgt gtttttaaac 2820
 agtacagcaa aagaagcctt tagagttaat atgtaactta actgtaacat gttgaaataa 2880
 taaaagaaat gaatagatga acaaatgagt gagttaccaa atggaaagat ttgatgtatt 2940
 gtaggtcatt gggagtgtac cttttcatgt ttaagataac acatttttagg aagtcacat 3000
 tttcaacaaa ttttttaaaa acttttttta gcctcaacat ttttctattt aaattacatg 3060
 tttgtaatga caatttaact actgaatggt ttatcgtaag ttatgtcttt ccttaattag 3120
 taccacaatc acacaaatta aaacaagcac aggttattaa catctccgtg aaactaattt 3180
 taaccatgac tatatttctg gacacgtaac atgaaagatt cagaaagaag tgctgctcat 3240
 ctgccttaaa attcagcgtg tggaattat tgaagagaac aagcataatg gttatcaaca 3300
 catactctgt agcccaatgg cctaggttca atcctcactc tgtgacttta ggtgaatcac 3360
 tgtgccattt tacagtctcc tcttctgcaa agtagagata gtagtatacag tttcataggg 3420
 tcacatgaa gattaaatga aaaagtgtgt ctacagaact cagaacagtg cctgacatgt 3480
 gtaagaccct aataaatgcc attattatta ttattattat tattattatt attattatta 3540
 tgtaggggac ctggagcctt gagggaaata aacttattgg aaaattcaaa cggacagaca 3600
 atggaaacga actgaatact gtccgagaaa ttataggtga tgaactagtc caggtgagtt 3660
 gtcaaattta tagctatttt caaaaggcaa aaattactac aaaacaataa tttttgtcac 3720
 tgctgagcca gatcttcagt aaactgacta cttcttttct cataaatctt actgatttta 3780
 aaaatattgt atagctattt tctgatgcct atttactaaa gacaacttat atatgtcaaa 3840
 taatcaatgc ctattttaac tgaaaatata aatgactaca aaccaacatg tgttttaaaa 3900
 tggctgtatc ccatatctgt ataaatcttg ctatcaagta caagaaaaaa ttgtataaac 3960
 tcatactcat ataatatata tgaatatata atataaaaat agtataaact catatagtat 4020
 aaaactataa tactactttt tcttaactta gatgtaaacc ttaaagataa attcttctgt 4080
 ttgttaacac ctttcagact tatgtgtatg aaggagtaga agccaaaagg atcttttaaaa 4140
 aggattgagc attattcttg gcgcacagtc caaaatacaa attggacaga agatctatat 4200
 tgtaccagaa ctgtttattt caccatca agtataaggt tactgattga ttggtccttt 4260
 tataaacatt ggtatatctt cattcatgcc aaagcaaaag aagtaaaagc taattaggat 4320
 ttaatttggt ttatattctc taagatatat atttactaaa agaatttggt acattttaaa 4380
 aaacaaaaat aaatattgca tccatgttgc tttatatgta gccttgctt ttaaaagaaa 4440
 aagtatgtga atatgaattg acagattggt ttcgtagaga gaggtctta ctctttcact 4500

caggctggaa tgcagtggag agatcatagc tcaactgtac ctcaaactcc tggactcatg 4560
 caatcttcct gcctcaggct tctgagtagc taggactatg ggtacattcc acagtgccca 4620
 gctaattttt gttttgtttt ctttttattt tttttagaga tggggctctg ctatattgcc 4680
 caggctggtc ttgaaccctt ggcctcaagc aatcctcctg cctcagcctc tcaagttgtt 4740
 ttttcttta catttgataa actaaaagca taggctgcat atgagtcctt aacatcttga 4800
 actggttggt aataattttc tggcactggt tgtaagtaat atctattatt ataaaaataa 4860
 tatatgctca accagaaaac ttagaaataa gaaacacaaa tgtaaaataa gtatttccat 4920
 aactcataat ccagagataa ttgccattct gattttgata gatatacctt cagctctctt 4980
 ccctgggggc agatatttcc caatacatac cactttgaat aggatgatag gaaataaatg 5040
 atgtactaca ttaaattaaa ttattgtatt acattttgt acacatcagt cattcccagg 5100
 cttggctgaa aatcaggatc atctgagaaa cttaacaat ttctgcattc ttaatctcca 5160
 ctgttattct attatatcag aatcgctaata agaaccaaga attc 5204

<210> 13

<211> 2480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gacgctctgt gccttcggag gtctttctgc ctgcctgtcc tcatgcctct cctcctcttg 60
 ctgctcctgc tgccaagccc citacacccc caccctatct gtgaggtctc caaagtggcc 120
 agccacctag aagtgaactg tgacaagagg aatctgacag cgctgcctcc agacctgccg 180
 aaagacacaa ccctcctcca cctgagtgag aacctcctgt acaccttctc cctggcaacc 240
 ctgatgcctt aactcgcct cactcagctg aacctagata ggtgcgagct caccaagctc 300
 caggctgatg ggacgctgcc agtgctgggg accctggatc tatccacaa tcagctgcaa 360
 agcctgccct tgctagggca gacactgcct gctctcaccg tcctggacgt ctccttcaac 420
 cggctgacct cgctgcctct tggcgccttg cgtggctctg gcgaactcca agagctctac 480
 ctgaaaggca atgagctgaa gacctgccc ccagggtcc tgacgcccac acccaagctg 540
 gagaagctca gtctggctaa caacaacttg actgagctcc ccgctgggct cctgaatggg 600
 ctggagaatc tcgacacct tctcctccaa gagaactcgc tgtatacaat accaaagggc 660

ttttttgggt cccacctcct gccttttgct tttctccacg ggaacccctg gttatgcaac 720
 tgtgagatcc tctatitttcg tcgctggctg caggacaatg ctgaaaatgt ctacgtatgg 780
 aagcaagggtg tggacgtcaa ggccatgacc tctaacgtgg ccagtgtgca gtgtgacaat 840
 tcagacaagt ttcccgtcta caaatacca ggaagggtt gccccaccct tggatgatgaa 900
 ggtgacacag acctatatga ttactacca gaagaggaca ctgagggcga taagggtgcgt 960
 gccacaagga ctgtggtcaa gttccccacc aaagcccata caacccctg ggggtctattc 1020
 tactcatggt ccaactgcttc tctagacagc caaatgcct cctccttgca tccaacacaa 1080
 gaatccacta aggagcagac cacattccca cctagatgga ccccaaattt cacacttcac 1140
 atggaatcca tcacattctc caaaactcca aaatccacta ctgaaccaac cccaagcccg 1200
 accacctcag agcccgctcc ggagcccgcc ccaaacatga ccaccctgga gccactcca 1260
 agcccgacca cccagagcc cacctcagag cccgccccca gcccgaccac cccggagccc 1320
 accccaatcc cgaccatcgc cacaagcccg accatcctgg tgtctgccac aagcctgac 1380
 actccaaaaa gcacattttt aactaccaca aaaccgctat cactcttaga atccacaaa 1440
 aaaaccatcc ctgaacttga tcagccacca aagctccgtg ggggtgctcca agggcatttg 1500
 gagagctcca gaaatgacc tttctccac cccgactttt gctgcctcct cccctgggc 1560
 ttctatgtct tgggtctctt ctggctgctc ttgcctctg tggctctcat cctgctgctg 1620
 agctgggttg ggcatgtgaa accacaggcc ctggactctg gccaaagtgct tgctctgacc 1680
 acagccacac aaaccacaca cctggagctg cagaggggac ggcaagtgc agtgccccgg 1740
 gcctggctgc tcttccttcg aggttcgctt cccactttcc gctccagcct cttcctgtgg 1800
 gtacggccta atggccgtgt ggggcctcta gtggcaggaa ggaggccctc agctctgagt 1860
 cagggtcgtg gtcaggacct gctgagcaca gtgagcatta ggtactctgg ccacagcctc 1920
 tgagggtggg aggtttgggg accttgagag aagagcctgt gggctctcct attggaatct 1980
 agttgggggt tggaggggta aggaacacag ggtgataggg gaggggtctt agttcctttt 2040
 tctgtatcag aagccctgtc ttacaacac aggcacacaa tttcagtccc agccaaagca 2100
 gaaggggtaa tgacatggac ttggcggggg gacaagacaa agctcccgat gctgcatggg 2160
 gcgctgccag atctcacggt gaaccatttt ggcagaatac agcatggttc ccacatgcat 2220
 ttatgcacag aagaaaatct ggaagtgtat ttatcaggat gtgagcactc gttgtgtctg 2280
 gatgttacia atatgggtgg tttatitttc ttttccctg tttagcattt tctagttttc 2340
 ttatcaggat gtgagcactc gttgtgtctg gatgttacia atatgggtgg tttatitttc 2400

tttttccctg tttagcattt tctagttttc cactattatt gtatattatc tgtataataa 2460
 aaaataattt tagggttggg 2480

<210> 14

<211> 959

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

aagcttttac catggttaacc cctgggtcccg ttcagccacc accaccccac ccagcacacc 60
 tccaacctca gccagacaag gttgttgaca caagagagcc ctcaggggca cagagagagt 120
 ctggacacgt gggggagtc gccgtgtatc atcggaggcg gccgggcaca tggcagggat 180
 gagggaaaga ccaagagtcc tctgttgggc ccaagtccta gacagacaaa acctagacaa 240
 tcacgtggct ggctgcatgc cctgtggctg ttgggctggg cccaggagga gggaggggcg 300
 ctctttcctg gaggtggctc agagcaccgg gtggacagcc ctgggggaaa acttccacgt 360
 tttgatggag gttatctttg ataactccac agtgacctgg ttcgccaaag gaaaagcagg 420
 caaacgtgag ctgttttttt tttctccaag ctgaacacta ggggtcctag gctttttggg 480
 tcacccggca tggcagacag tcaacctggc aggacatccg ggagagacag acacaggcag 540
 agggcagaaa ggtcaaggga ggttctcagg ccaaggctat tggggtttgc tcaattgttc 600
 ctgaatgctc ttacacacgt acacacacag agcagcacac acacacacac acacatgcct 660
 cagcaagtcc cagagaggga ggtgtcgagg gggacccgct ggctgttcag acggactccc 720
 agagccagtg agtgggtggg gctggaacat gatttcattc atttcctgcc cacatctggt 780
 ataaaaggag gcagtggccc acagaggagc acagctgtgt ttggctgcag ggccaagagc 840
 gctgtcaaga agaccacac gccccctcc agcagctgaa ttcctgcagc tcagcagccg 900
 ccgccagagc aggacgaacc gccaatcgca aggcacctct gagaacttca ggtaggaga 959

<210> 15

<211> 1337

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

ccccgacca tggcgaagct gattgcgctc accctcttgg ggatgggact ggcactcttc 60
 aggaaccacc agtcttctta ccaaacacga cttaatgctc tccgagaggt acaaccgta 120
 gaacttccta actgtaattt agttaagga atcgaaactg gctctgaaga catggagata 180
 ctgcctaata gactggcttt cattagctct ggattaaagt atcctggaat aaagagcttc 240
 aacccaaca gtcctggaaa aatacttctg atggacctga atgaagaaga tccaacagt 300
 ttggaattgg ggatcactgg aagtaaattt gatgtatctt catttaacc tcatgggatt 360
 agcacattca cagatgaaga taatgccatg tacctcctgg tggatgaacca tccagatgcc 420
 aagtccacag tggagttgtt taaatttcaa gaagaagaaa aatcgctttt gcatctaaaa 480
 accatcagac ataaacttct gcctaatttg aatgatattg ttgctgtggg acctgagcac 540
 ttttatggca caaatgatca ctattttctt gaccctact tacaatcctg ggagatgtat 600
 ttgggttttag cgtggtcgta tgttgtctac tatagtccaa gtgaagttcg agtgggtggca 660
 gaaggatttg attttgctaa tggaatcaac atttcacccg atggcaagta tgtctatata 720
 gctgagttgc tggctcataa gattcatgtg tatgaaaagc atgctaattg gactttaact 780
 ccattgaagt cccttgactt taataccctc gtggataaca tatctgtgga tcctgagaca 840
 ggagaccttt gggttggatg ccatcccaat ggcatgaaaa tcttcttcta tgactcagag 900
 aatcctcctg catcagaggt gcttcgaatc cagaacattc taacagaaga acctaaagt 960
 acacaggttt atgcagaaaa tggcacagtg ttgcaaggca gtacagttgc ctctgtgtac 1020
 aaagggaac tgctgattgg cacagtgttt cacaagctc ttactgtga gctctaacag 1080
 accgatttgc acctatgcca tagaaactga ggccattatt tcaaccgctt gccatattcc 1140
 gaggaccag tgttcttagc tgaacaatga atgctgacct taaatgtgga catcatgaag 1200
 catcaaagca ctgtttaact gggagtgata tgatgtgtag ggcttttttt tgagaataca 1260
 ctatcaaac agtcttggaa tacttgaaaa cctcatttac cataaaaac cttctcacta 1320
 aaatggataa atcagtt 1337

<210> 16

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 16

ggacatggag gacgtncg

18

<210> 17

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 17

cggacatgga ggacgtntg

19

<210> 18

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 18

cgcggtactg caccaggc

18

<210> 19

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 19

gagtctacct gtttactatc aanaa

25

<210> 20

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 20

gagtctacct gtttactatc aanga

25

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 21

accagtacta aagcaaatta aact

24

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 22

ggccctgtct tcgttaangg

20

<210> 23

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 23

atggccctgt cttcgtaan tg

22

<210> 24

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 24

ccagggctat ggaagtcgag tate

24

<210> 25

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 25

tctgcggcat cacgtncg

18

<210> 26

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 26

tctgcggcat cacgtntg

18

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 27

gaatagtagg cggccactga

20

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 28

cggagccact gatgcncg

18

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 29

cggagccact gatgcntg

18

<210> 30

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 30

tgtttggagt aaaggcacag aa

22

<210> 31

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 31

cggcagcttc ttcccnCG

18

<210> 32

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 32

cggcagcttc ttcccntg

18

<210> 33

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 33

ccaccctca gctataaata gg

22

<210> 34

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 34

cgagttggga acgcacnct

19

<210> 35

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 35

cgagttggga acgcacngt

19

<210> 36

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 36

ggtctgcact gacattgatg ag

22

<210> 37

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 37

cccgactcgg cccttncc

18

<210> 38

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 38

cccgactcgg cccttnct

18

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 39

gtcacagtcg gtgccaatgt

20

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 40

ccgacatcag cattgtctna t

21

<210> 41

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 41

ccgacatcag cattgtctng t

21

<210> 42

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 42

ctgcagggaa gggagctgt

19

<210> 43

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 43

ttcttttggg ggagcaacng t

21

<210> 44

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 44

attcttttgg tggagcaacn tt

22

<210> 45

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 45

tcttacctga atctctgatc ttca

24

<210> 46

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 46

acattcaccg tggccantg

19

<210> 47

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 47

cattcaccgt ggccangg

18

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 48

agctgcctgt accaatacat cc

22

<210> 49

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 49

tcacagtcaa agaatcaagn gc

22

<210> 50

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 50

attcacagtc aaagaatcaa gnac

24

<210> 51

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 51

caaaaacaac ttcaatgttt cga

23

<210> 52

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 52

cccagggctc ctgncg

16

<210> 53

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 53

ccccagggct cctgntg

17

<210> 54

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 54

tgagcttctc cagcttgggt g

21

<210> 55

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 55

ggcacagaga gagtctggac acg

23

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 56

ggccgcctcc gatgataca

19

<210> 57

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 57

acccaaatac atctcccagg ancg

24

<210> 58

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 58

aacccaaata catctcccag gnct

24

<210> 59

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 59

gaatgatatt gttgctgtgg gac

23

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 60

agccactgat gcncggtct

19

<210> 61

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 61

agccactgat gcntgtct

19

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 62

caccgtggcc antgcaggat

20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 63

caccgtggcc anggcaggat

20

<210> 64

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 64

gaatcaagng cttttcgaaa catt

24

<210> 65

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 65

gaatcaagna cttttcgaaa catt

24

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 66

tggacacgtg ggggagtcag

20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 67

tggacacgtg ggggagtcagc

20

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した112遺伝子多型をまとめた表である。

【図2】

図2は同じく実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した112遺伝子多型をまとめた表である。

【図3】

図3は実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー（上から順に配列番号31、32、33、28、29、30、16、17、18、46、47、48、49、50、51、25、26、27、19、20、21、52、53、54、57、58、59、55、56）、プローブ（上から順に配列番号60、61、62、63、64、65、66、67）及びその他の条件をまとめた表である。図中、FITCはフルオレセインイソチシアネートを、TxRはテキサスレッドを、Biotinはビオチンをそれぞれ表す。

【図4】

図4は同じく実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー（上から順に配列番号43、44、45、37、38、39、40、41、42、34、35、36、22、23、24）及びその他の条件をまとめた表である。図中、FITCはフルオレセインイソチシアネートを、TxRはテキサスレッドを、Biotinはビオチンをそれぞれ表す。

【図5】

図5は実施例の関連解析において検討した一塩基多型をまとめた表である。

【図6】

図6は実施例における関連解析の対象とした男性1620病変の背景データをまとめた表である。各データは平均±標準偏差、又は%で表される。表中、*1は $P<0.0001$ （再狭窄なしに対して）を、*2は $P<0.001$ （再狭窄なしに対して）を、*3は $P<0.05$ （再狭窄なしに対して）を、*4は $P<0.005$ （再狭窄なしに対して）をそれぞれ表す。

【図7】

図7は実施例における関連解析の対象とした女性771病変の背景データをまとめた表である。各データは平均±標準偏差、又は%で表される。表中、*1は $P<0.005$ （再狭窄なしに対して）を、*2は $P<0.05$ （再狭窄なしに対して）を、*3は $P<0.0001$ （再狭窄なしに対して）を、*4は $P<0.001$ （再狭窄なしに対して）をそれぞれ表す。

【図8】

図8は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果（男性例）をまとめた表である。

【図9】

図9は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果（女性例）をまとめた表である。

【図10】

図10は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析のstep forward selection methodを行った結果（男性例）を示す表である。

【図11】

図11は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析のstep forward selection methodを行った結果（女性例）を示す表である。

【図12】

図12は男性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図13】

図13は男性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図14】

図14は、女性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図15】

図15は女性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図16】

図16は冠動脈形成術後再狭窄の累積オッズ比と一塩基多型の数の関連を表したグラフである。バルーン拡張術後再狭窄は(○)で、ステント挿入後再狭窄は(●)で表され、(A)は男性、(B)は女性における関連を示す。(A)のバルーン拡張術後再狭窄における各SNPは、SNP1:ApoE(3932T→C)多型、SNP2:GPIa(1648A→G)多型、SNP3:TNF α (-863C→A)多型、SNP4:G-プロテイン β 3(825C→T)多型、SNP5:ApoC-III(-482C→T)多型、SNP6:AGT(-6G→A)多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各SNPは、SNP1:TSP4(1186G→C)多型、SNP2:TNF α (-863C→A)多型、SNP3:TM(2136C→T)多型、SNP4:TP0(5713A→G)多型、SNP5:PAF-AH(994G→T)である。(B)のバルーン拡張術後再狭窄における各SNPは、SNP1:Eセレクチン(561A→C)多型、SNP2:FABP2(2445G→A)多型、SNP3:GPIb α (1018C→T)多型、SNP4:PAI1(-668/4G→5G)多型、SNP5:PON(584G→A)多型、SNP6:ApoE(3932T→C)多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各SNPは、SNP1:PAI1(-668/4G→5G)多型、SNP2:ApoC-III(-482C→T)多型、SNP3:PON(584G→A)多型、SNP4:GPIb α (1018C→T)多型、SNP5:ApoE(3932T→C)多型である。

特 2 0 0 2 - 2 3 3 0 4 1

【書類名】

図面

【図 1】

遺伝子	多型	遺伝子	多型
アンギオテンシン変換酵素	I/D in intron 16	インスリン受容体サブストレート 1	3494G→A (Gly972Arg)
アンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体	-535C→T	インターロイキン-10	-1082G→A
アンギオテンシノーゲン	-6G→A		-819T→C
アポリポプロテイン AⅠ	-75G→A	インターロイキン-1α	-592A→C
	83C→T	インターロイキン-1β	-889C→T
アポリポプロテイン B	I/D in signal peptide		-511C→T
アポリポプロテイン C-Ⅲ	-482C→T	インターロイキン-6	3953C→T
	1100C→T		-634C→G
アポリポプロテイン E	-491A→T	LDL 受容体関連タンパク質	-174G→C
	-219G→T	レプチン	766C→T
	3932T→C (Cys112Arg)	リポプロテインリパーゼ	-1887C→A
	4070C→T (Arg158Cys)		280G→A (Asp9Asn)
アポリポプロテイン(a)	93C→T	マンガンスーパーオキシドジスムターゼ	1127A→G (Asn291Ser)
	121G→A		47C→T (Ala16Val)
ATP-結合カセットトランスポーター1	11764A→C (Thr12Pro)	マトリックス Gla タンパク質	173T→C (Ile58Thr)
	-477C→T		-7G→A
心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)	1051G→A (Arg219Lys)	メタロプロテナーゼ-1 (コラゲナーゼ)	7158A→G (Thr83Ala)
ANP クリアランス受容体	664G→A (Val7Met)	メタロプロテナーゼ-12	-1607G→GG
	-55A→C	(マクロファージ エラスターゼ)	-82A→G
β2-アドレナリン受容体	46A→G (Arg16Gly)	メチオニンシンターゼ	2756A→G (Asp919Gly)
	79C→G (Gln27Glu)	メチレンテトラヒドロ葉酸リダクターゼ	677C→T (Ala222Val)
	491C→T (Thr164Ile)	単球ケモカイン誘引タンパク (MCP) 1	-2518G→A
β3-アドレナリン受容体	190T→C (Trp64Arg)	NADH/NADPH オキシダーゼ p22 フォックス	242C→T (His72Tyr)
β-フィブリノーゲン	-854G→A	ニューロペプチド Y	1128T→C (Leu7Pro)
	-455G→A	パラオキシソナーゼ	-107T→C
	148C→T		172A→T (Met55Leu)
	8059G→A (Arg448Lys)		584G→A (Gln192Arg)
CD14 受容体	-260C→T	PECAM1 (CD31)	1454C→G (Leu125Val)

【図 2】

ケモカイン受容体 2	190G→A (Val64Ile)	PECAM1 (CD31)	442G→A (Ser563Asn)
コレステロールエステル輸送タンパク	1061A→G (Ile405Val)	ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体-α	696C→G (Leu162Val)
	1163A→G (Asp442Gly)	ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体-γ2	34C→G (Pro12Ala)
凝固因子 V	1200G→A (Arg451Gln)		344C→A (Pro115Gln)
凝固因子 VII	1691G→A (Arg506Gln)	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1-668/4G→5G	
凝固因子 XII	11496G→A (Arg353Gln)	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T (Val279Phe)
凝固因子 XIII A-サブユニット	46C→T	プロトロンビン	20210G→A
コネキシン 37	163G→T (Val34Leu)	P-セレクチン	7666A→C (Thr715Pro)
一酸化窒素合成酵素	1019C→T (Pro319Ser)	スカベンジャー受容体-BI	4G→A (Gly2Ser)
	-786T→C		403G→A (Val135Ile)
エンドセリン-1	894G→T (Glu298Asp)	セロトニン 2A 受容体 r	102T→C
E-セレクチン	5665G→T (Lys198Asn)	ストロメライシン-1	-1171/5A→6A
	98G→T	トロンボモジュリン	-33G→A
細胞外スーパーオキシドジスムターゼ	561A→C (Ser128Arg)		-10GG→TA
脂防酸結合タンパク 2	1839C→T (Leu554Phe)		845G→A (Ala25Thr)
フラクタルカイン受容体	5775C→G (Arg213Gly)	トロンボポイエチン	2136C→T (Ala455Val)
グリコプロテイン Ia	2445G→A (Ala54Thr)	トロンボスポンジン 1	5713A→G
	84635G→A (Val249Ile)	トロンボスポンジン 4	2210A→G (Asn700Ser)
	807C→T	外因系凝固 (組織因子) インヒビター	1186G→C (Ala387Pro)
	873G→A	トランスフォーミング増殖因子-β1	874G→A (Val264Met)
グリコプロテイン Ibα	1648A→G (Lys505Glu)	腫瘍壊死因子-α	-509C→T
グリコプロテイン IIIa	1018C→T (Thr145Met)		869T→C (Leu10Pro)
グリコプロテイン PC-1	1565T→C (Leu33Pro)		-863C→A
G-タンパク質 β3 サブユニット	97A→C (Lys121Gln)		-850C→T
ハモクロマトーシス関連タンパク質	825C→T (splice variant)		-308G→A
肝性リパーゼ	845G→A (Cys282Tyr)	フォンビルブラント因子	-238G→A
	-480C→T		-1234C→T
	-250G→A		-1051G→A

【図 3】

遺伝子	一塩基多型	標識	プライマー	回数	プローブ	ホルミアミド
アンギオテンシノーゲン	-6G→A	TxR FITC Biotin	CGGCAGCTTCTTCCCNCG CGGCAGCTTCTTCCCNIG CCACCCCTCAGCTATAAATAGG	35		
アポリポプロテイン C-III	-482C→T	Biotin	CGGAGCCACTGATGCNCG CGGAGCCACTGATGCNIG TGTTTGGAGTAAAGGCACAGAA	35	AGCCACTGATGCNCGGTCT AGCCACTGATGCNIGGTCT	30%
アポリポプロテイン E	3932T→C	Biotin FITC TxR Biotin	GGACATGGAGGACGTNCG CGGACATGGAGGACGTNIG CGGGTACTGCACACAGGC ACATTCAACCGTGGCCANTG	40		
E-セレクチン	561A→C	Biotin	CATTCAACCGTGGCCANGG AGCTGCCTGTACCAATACATCC	35	CACCGTGGCCANTGCAGGAT CACCGTGGCCANGGCAGGAT	45%
脂肪酸結合タンパク 2	2445G→A	Biotin	TCACAGTCAAAGAAATCAANGC ATTACAGTCAAAGAAATCAAGNAC CAAAAACAACCTTCAATGTTTCCA	40	GAATCAAGNGCTTTTCGAAACATT GAATCAAGNACTTTTCGAAACATT	37.5%
G タンパク質 β 3 サブユニット	825C→T	Biotin TxR FITC Biotin	TCTGCGGCATCAGTNCG TCTGCGGCATCAGTNCIG GAATAGTAGGGGOCACCTGA	35		
グリコプロテイン Ia	1648A→G	FITC TxR Biotin	GAGTCTACCTGTTTACTATCAANAA GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA ACCAGTACTAAAGCAAATTAACCT	40		
グリコプロテイン Ibα	1018C→T	FITC TxR Biotin	CCCAGGGCTCCTGNCG CCCAGGGCTCCTGNCIG TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG	40		
バラオキソナーゼ	584G→A	FITC TxR Biotin	ACCCAAATACATCTCCAGGANCNCG AACCCAAATACATCTCCAGGNCCT GAATGATATTGTTGCTGTGGGAC	35		
プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター 1	-668/4G→5G	Biotin	GGCACAGAGAGAGTCTGGACACG GGCCGCCCTCCGATGATACA	35	TGGACACGTGGGGGAGTCAG TGGACACGTGGGGGAGTCAGC	45%

【図 4】

血小板活性化因子 アセチルヒドロラーゼ	994G→T	FITC	TTCTTTTGGTGGAGCAACNGT	40
		TxR	ATTCTTTTGGTGGAGCAACNIT	
		Biotin	TCCTACCTGAATCTCTGATCTTCA	
トロンボモジュリン	2136C→T	FITC	CCCGACTCGGCCCTTNC	40
		TxR	CCCGACTCGGCCCTTNTC	
		Biotin	GTCACAGTCGGTGCCAATGT	
トロンボポイエチン	5713A→G	FITC	CCGACATCAGCATTGTCTNAT	35
		TxR	CCGACATCAGCATTGTCTNGT	
		Biotin	CTGCAGGGAAGGGAGCTGT	
トロンボスポイジン 4	1186G→C	TxR	CGAGTTGGGAACGCAACNCT	35
		FITC	CGAGTTGGGAACGCAACNCT	
		Biotin	GGTCTGCACATGACATTGATGAG	
腫瘍壊死因子	-863C→A	TxR	GGCCCTGTCTTCGTTAANGG	35
		FITC	ATGGCCCTGTCTTCGTTAANGG	
		Biotin	CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC	

【図 5】

遺伝子	多型	遺伝子	多型
男性			
アンギオテンシンノーゲン	-6G→A	女性	
アポリポプロテイン C-III	-482C→T	アポリポプロテイン C-III	-482C→T
アポリポプロテイン C-III	1100C→T	アポリポプロテイン E	3932T→C
アポリポプロテイン E	-219G→T	アポリポプロテイン E	4070C→T
アポリポプロテイン E	4070C→T	ATP-結合カセットトランスポーター1	1051G→A
ケモカイン受容体 2	190G→A	CD14受容体	-260C→T
コネキシン 37	1019C→T	コネキシン 37	1019C→T
一酸化窒素合成酵素	-786T→C	E-セレクチン	561A→C
Gタンパク質β3サブユニット	825C→T	一酸化窒素合成酵素	-786T→C
グリコプロテイン Ia	1648A→G	エンドセリン 1	5665G→T
インターロイキン 10	-819T→C	脂肪酸結合タンパク質 2	2445G→A
インターロイキン 10	-592A→C	グリコプロテイン Ibα	1018C→T
NADH/NADPHオキシダーゼp22フォックス	242C→T	インスリン受容体サブストレート 1	3494G→A
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T	インターロイキン 6	-634C→G
トロンボモジュリン	2136C→T	パラオキシナーゼ	584G→A
トロンボポイエチン	5713A→G	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	-668/4G→5G
トロンボスポイジン 4	1186G→C	ストロメライシン 1	-1171/5A→6A
トランスフォーミング増殖因子β1	869T→C	腫瘍壊死因子α	-850C→T
腫瘍壊死因子α	-863C→A	腫瘍壊死因子α	-238G→A

【図 6】

	バルーン拡張術 (n = 910)		ステント挿入 (n = 710)	
	再狭窄なし (n = 525)	再狭窄 (n = 385)	再狭窄なし (n = 527)	再狭窄 (n = 183)
年齢 (years)	58.5 ± 9.5	55.9 ± 9.6*1	56.8 ± 8.8	53.8 ± 9.9*2
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	24.2 ± 2.8	24.0 ± 3.0	23.5 ± 2.9
喫煙 (%)	77.0	81.3	88.4	94.5*3
高血圧 (%)	68.0	79.5*2	77.8	83.1
収縮期血圧 (mmHg)	147.5 ± 25.3	152.6 ± 26.4*4	149.1 ± 25.9	156.4 ± 24.4*4
拡張期血圧 (mmHg)	80.9 ± 14.0	85.4 ± 17.1*1	82.7 ± 15.2	87.0 ± 17.3*4
糖尿病 (%)	32.4	40.0*3	41.4	50.3*3
空腹時血糖 (g/dL)	119.5 ± 54.5	123.5 ± 47.8	118.6 ± 43.7	125.1 ± 54.2
高コレステロール血症 (%)	57.3	56.9	56.9	55.2
総コレステロール (mg/dL)	208.9 ± 43.0	210.9 ± 45.0	210.7 ± 48.1	203.0 ± 47.1
中性脂肪 (mg/dL)	158.5 ± 101.9	147.0 ± 93.6	152.1 ± 129.9	139.0 ± 75.3
HDL-コレステロール (mg/dL)	46.4 ± 13.1	44.3 ± 13.6	44.4 ± 12.2	44.3 ± 14.1
高尿酸血症 (%)	23.0	18.4	14.4	22.4*3
尿酸 (mg/dL)	6.0 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.8 ± 1.7	5.6 ± 1.4
冠動脈病変				
右冠動脈 (%)	30.5	28.3	32.4	39.9
左前下行枝 (%)	45.1	48.6	52.8	45.4
左回旋枝 (%)	24.4	23.1	14.8	14.8

【図 7】

	バルーン拡張術(n = 480)		ステント挿入(n = 291)	
	再狭窄なし (n = 286)	再狭窄 (n = 194)	再狭窄なし (n = 204)	再狭窄 (n = 87)
年齢 (years)	63.1 ± 10.2	65.8 ± 7.7*1	63.2 ± 8.8	67.0 ± 9.8*1
Body mass index (kg/m ²)	23.7 ± 3.4	23.4 ± 3.1	23.9 ± 3.3	23.5 ± 2.6
喫煙(%)	15.4	24.7*2	32.4	20.7*2
高血圧(%)	65.0	62.9	85.3	55.2*3
収縮期血圧 (mmHg)	149.4 ± 28.3	148.2 ± 27.5	148.4 ± 31.0	156.1 ± 28.7
拡張期血圧 (mmHg)	79.0 ± 15.5	77.8 ± 15.6	78.9 ± 14.0	84.5 ± 14.6*2
糖尿病 (%)	32.2	45.4*1	42.6	79.3*3
空腹時血糖 (g/dL)	121.6 ± 53.4	141.3 ± 65.4*1	135.9 ± 72.0	152.3 ± 57.0*4
高コレステロール血症 (%)	69.9	63.9	70.6	72.4
総コレステロール (mg/dL)	211.7 ± 38.4	213.1 ± 44.5	219.1 ± 46.6	218.7 ± 40.2
中性脂肪 (mg/dL)	127.8 ± 61.8	129.6 ± 73.0	134.2 ± 82.7	161.0 ± 119.2*2
HDL-コレステロール (mg/dL)	47.4 ± 13.4	46.8 ± 14.6	56.2 ± 17.4	54.4 ± 13.5
高尿酸血症 (%)	17.5	22.7	33.8	17.2*1
尿酸 (mg/dL)	4.6 ± 1.2	4.6 ± 1.5	4.9 ± 1.4	4.8 ± 1.3
冠動脈病変				
右冠動脈 (%)	22.7	47.9*3	45.6	34.5
左前下行枝 (%)	41.6	41.8	39.7	55.2*2
左回旋枝 (%)	35.7	10.3*3	14.7	10.3

【図 8】

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive	
		P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)
バルーン拡張術							
グリコプロテインⅠa	1648A→G	0.7410		0.0012	0.5 (0.3-0.8)	0.7401	
Gタンパク質β3サブユニット	825C→T	0.2916		0.0033	1.6 (1.2-2.3)	0.0119	1.6 (1.1-2.4)
腫瘍壊死因子α	-863C→A	0.0066	1.5 (1.1-2.1)	0.8408		0.0039	1.6 (1.2-2.3)
アポリipoprotein C-III	-482C→T	0.0096	1.5 (1.1-2.1)	0.1986		0.0216	1.6 (1.1-2.4)
アポリipoprotein E	3932T→C	0.0101	1.6 (1.1-2.4)	0.7705		0.0103	1.7 (1.1-2.5)
アンギオテンシンノーゲン	-6G→A	0.0307	0.4 (0.2-0.9)	0.4615		0.0306	0.4 (0.17-0.90)
ステント挿入							
腫瘍壊死因子α	-863C→A	0.0415	1.5 (1.0-2.1)	0.0142	2.0 (1.1-3.6)	0.0082	2.2 (1.2-3.9)
トロンボモジュリン	2136C→T	0.0143	1.6 (1.1-2.3)	0.2937		0.0241	1.6 (1.1-2.3)
トロンボスポイジン 4	1186G→C	0.0229	1.7 (1.1-2.7)			0.0229	1.7 (1.1-2.7)
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T	0.0475	1.5 (1.0-2.2)	0.3905		0.0666	
トロンボポイエチン	5713A→G	0.3159		0.0499	1.5 (1.0-2.1)	0.8858	

【図 9】

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive	
		P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)
バルーン拡張術							
脂肪酸結合タンパク質 2	2445G→A	0.0001	2.3 (1.5-3.6)	0.0014	2.7 (1.5-4.9)	0.0001	3.8 (2.0-7.4)
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	-668/4G→5G	0.0091	1.8 (1.2-2.7)	0.6798		0.0030	2.0 (1.3-3.1)
グリコプロテイン 1bα	1018C→T	0.0117	1.8 (1.1-2.8)	0.7326		0.0003	2.4 (1.5-3.9)
パラオキシナーゼ	584G→A	0.0174	1.6 (1.1-2.4)	0.0270	2.4 (1.1-5.1)	0.0098	2.8 (1.3-6.2)
E-セレクチン	561A→C	0.0249	2.9 (1.2-7.7)			0.0249	2.9 (1.2-7.7)
アポリipoproteイン E	3932T→C	0.0462	1.7 (1.0-2.8)	0.5308		0.0691	
ステント挿入							
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	-668/4G→5G	0.0013	3.2 (1.6-6.5)	0.6063		0.0003	4.2 (2.0-9.3)
パラオキシナーゼ	584G→A	0.0083	2.5 (1.3-4.9)	0.4102		0.0114	2.5 (1.2-5.0)
グリコプロテイン 1bα	1018C→T	0.0187	2.6 (1.2-5.7)			0.0187	2.6 (1.2-5.7)
アポリipoproteイン E	3932T→C	0.0299	2.5 (1.1-5.9)	0.8671		0.0046	3.6 (1.5-8.7)
アポリipoproteイン C-III	-482C→T	0.0602		0.0337	2.3 (1.1-5.0)	0.7313	

【図 1 0】

遺伝子	遺伝子座	多型	遺伝モデル	P	オッズ比	95%信頼区間
バルーン拡張術						
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.0035	1.80	1.21-2.66
グリコプロテイン Ia	5q23-q31	1648A→G	GG versus AG + AA	0.0162	0.57	0.37-0.90
腫瘍壊死因子 α	6p21.3	-863C→A	AA + CA versus CC	0.0075	1.54	1.12-2.11
Gタンパク質 β3サブユニット	12p13	825C→T	TT versus CT + CC	0.0187	1.51	1.07-2.12
アポリポプロテイン C-III	11q23	-482C→T	TT + CT versus CC	0.0236	1.44	1.05-1.98
アンギオテンシンノーゲン	1q42-q43	-6G→A	AA + GA versus GG	0.4384	0.70	0.29-1.70
ステント挿入						
トロンプスボイジン 4	5q13	1186G→C	CC + GC versus GG	0.0217	1.75	1.08-2.81
腫瘍壊死因子 α	6p21.3	-863C→A	AA versus CA + CC	0.1140	1.61	0.89-2.91
トロンプモジュリン	20p11.2	2136C→T	TT + CT versus CC	0.0767	1.42	0.96-2.08
トロンプボイエチン	3q26.3-q27	5713A→G	GG versus AG + AA	0.1266	1.36	0.92-2.02
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	6p21.2-p12	994G→T	TT + GT versus GG	0.3460	1.22	0.81-1.84

【図 1 1】

遺伝子	遺伝子座	多型	遺伝モデル	P	オッズ比	95%信頼区間
バルーン拡張術						
E-セクレチン	1q23-q25	561A→C	CC + AC versus AA	0.0227	3.54	1.19-10.52
脂肪酸結合タンパク質 2	4q28-q31	2445G→A	AA + GA versus GG	0.0002	2.42	1.52-3.85
グリコプロテイン Ib α	22q11.2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0111	1.86	1.15-3.02
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	7q21.3-q22	-668/4G→5G	5G/5G + 4G/5G versus 4G/4G	0.0475	1.62	1.01-2.60
パラオキソナーゼ	7q21.3	584G→A	AA + GA versus GG	0.0994	1.45	0.93-2.25
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.5569	1.19	0.661-2.16
ステント挿入						
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	7q21.3-q22	-668/4G→5G	5G/5G + 4G/5G versus 4G/4G	0.0006	3.88	1.78-8.45
アポリポプロテイン C-III	11q23	-482C→T	TT versus CT + CC	0.0100	3.11	1.31-7.38
パラオキソナーゼ	7q21.3	584G→A	AA + GA versus GG	0.0116	2.67	1.24-5.72
グリコプロテイン Ib α	22q11.2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0754	2.23	0.92-5.42
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.3174	1.64	0.62-4.35

【図 12】

アポリポrotein E (0=TT, 1=TC=CC)	グリコprotein Ia (0=AA+AG, 1=GG)	腫瘍壊死因子 α (0=CC, 1=Cd=AA)	Gタンパク質 β 3サブユニット (0=CC=CT, 1=TT)	アポリポrotein C-III (0=CC, 1=CT=TT)	オッズ比
1	0	1	1	1	10.55
1	0	1	1	0	7.33
1	0	1	0	1	6.99
1	0	1	0	0	4.85
1	0	0	1	1	6.85
1	0	0	1	0	4.76
1	0	0	0	1	4.54
1	0	0	0	0	3.15
1	1	1	1	1	6.03
1	1	1	1	0	4.19
1	1	1	0	1	3.99
1	1	1	0	0	2.77
1	1	0	1	1	3.91
1	1	0	1	0	2.72
1	1	0	0	1	2.59
1	1	0	0	0	1.80
0	0	1	1	1	5.86
0	0	1	1	0	4.07
0	0	1	0	1	3.88
0	0	1	0	0	2.70
0	0	0	1	1	3.81
0	0	0	1	0	2.64
0	0	0	0	1	2.52
0	0	0	0	0	1.75
0	1	1	1	1	3.35
0	1	1	1	0	2.33
0	1	1	0	1	2.22
0	1	1	0	0	1.54
0	1	0	1	1	2.17
0	1	0	1	0	1.51
0	1	0	0	1	1.44
0	1	0	0	0	1.00

【図 13】

トロンボスパイジン 4 (0 = GG, 1 = GC = CC)	腫瘍壊死因子 α (0 = CC + CA, 1 = AA)	トロンボモジュリン (0 = CC, 1 = CT = TT)	トロンボポイエチン (0 = AA = AG, 1 = GG)	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (0 = GG, 1 = GT = TT)	オッズ比
1	1	1	1	1	6.64
1	1	1	1	0	5.44
1	1	1	0	1	4.88
1	1	1	0	0	4.00
1	1	0	1	1	4.67
1	1	0	1	0	3.83
1	1	0	0	1	3.44
1	1	0	0	0	2.82
1	0	1	1	1	4.12
1	0	1	1	0	3.38
1	0	1	0	1	3.03
1	0	1	0	0	2.49
1	0	0	1	1	2.90
1	0	0	1	0	2.38
1	0	0	0	1	2.14
1	0	0	0	0	1.75
1	0	1	1	1	3.79
0	1	1	1	0	3.11
0	1	1	0	1	2.79
0	1	1	0	0	2.29
0	1	0	1	1	2.67
0	1	0	1	0	2.19
0	1	0	0	1	1.96
0	1	0	0	0	1.61
0	1	1	1	1	2.36
0	0	1	1	0	1.93
0	0	1	0	1	1.73
0	0	1	0	0	1.42
0	0	0	1	1	1.66
0	0	0	1	0	1.36
0	0	0	0	1	1.22
0	0	0	0	0	1.00

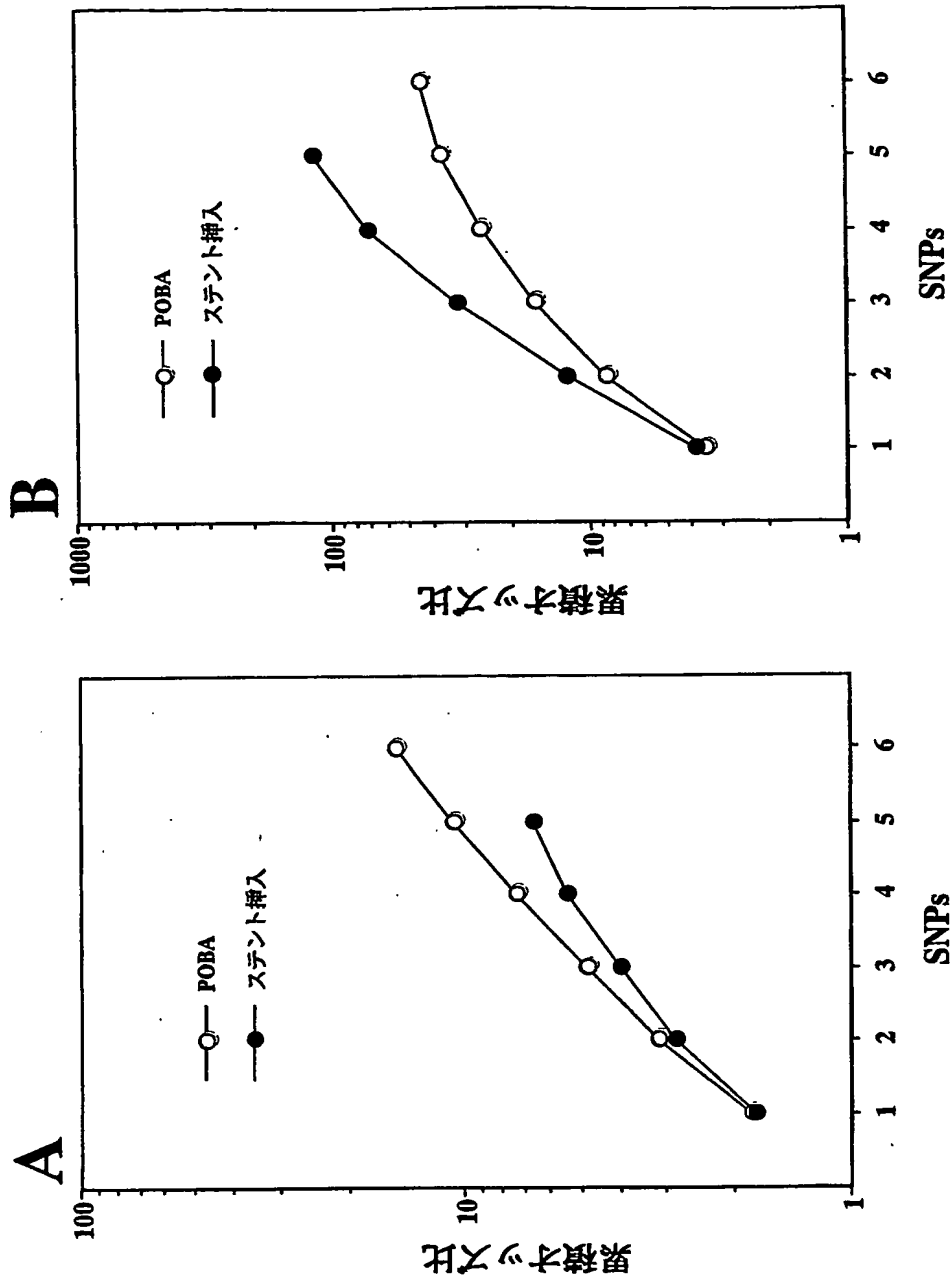
【図 14】

E セレクチン (0 = AA, 1 = AC = CC)	脂肪酸結合タンパク 2 (0 = GG, 1 = GA + AA)	グリコプロテイン lb α (0 = CC, 1 = CT = TT)	ブラスミノゲン活性化因子 インヒビター 1 (0 = 4G/4G, 1 = 4G/5G = 5G/5G)	パラオキシナーゼ (0 = GG, 1 = GA = AA)	オッズ比
1	1	1	1	1	37.43
1	1	1	1	0	25.81
1	1	1	0	1	23.10
1	1	1	0	0	15.93
1	1	0	1	1	20.12
1	1	0	1	0	13.88
1	1	0	0	1	12.42
1	1	0	0	0	8.57
1	0	1	1	1	15.47
1	0	1	1	0	10.67
1	0	1	0	1	9.55
1	0	1	0	0	6.58
1	0	0	1	1	8.32
1	0	0	1	0	5.74
1	0	0	0	1	5.13
1	0	0	0	0	3.54
0	1	1	1	1	10.57
0	1	1	1	0	7.29
0	1	1	0	1	6.53
0	1	1	0	0	4.50
0	1	0	1	1	5.69
0	1	0	1	0	3.92
0	1	0	0	1	3.51
0	1	0	0	0	2.42
0	0	1	1	1	4.37
0	0	1	1	0	3.01
0	0	1	0	1	2.70
0	0	1	0	0	1.86
0	0	0	1	1	2.35
0	0	0	1	0	1.62
0	0	0	0	1	1.45
0	0	0	0	0	1.00

【図 15】

ブラスミノゲン活性化因子 インヒビター-1 (0 = 4G/4G, 1 = 4G/5G = 5G/5G)	アポリポrotein C-III (0 = CC + CT, 1 = TT)	パラオキソナーゼ (0 = GG, 1 = GA = AA)	グリコprotein Iba (0 = CC, 1 = CT = TT)	アポリポrotein E (0 = TT, 1 = TC = CC)	オッズ比
1	1	1	1	1	117.83
1	1	1	1	0	71.85
1	1	1	0	1	52.84
1	1	1	0	0	32.22
1	1	0	1	1	44.13
1	1	0	1	0	26.91
1	1	0	0	1	19.79
1	1	0	0	0	12.07
1	0	1	1	1	37.89
1	0	1	1	0	23.10
1	0	1	0	1	16.99
1	0	1	0	0	10.36
1	0	0	1	1	14.19
1	0	0	1	0	8.65
1	0	0	0	1	6.36
1	0	0	0	0	3.88
1	1	1	1	1	30.37
0	1	1	1	0	18.52
0	1	1	0	1	13.62
0	1	1	0	0	8.30
0	1	0	1	1	11.37
0	1	0	1	0	6.94
0	1	0	0	1	5.10
0	1	0	0	0	3.11
0	0	1	1	1	9.76
0	0	1	1	0	5.95
0	0	1	0	1	4.38
0	0	1	0	0	2.67
0	0	0	1	1	3.66
0	0	0	1	0	2.23
0	0	0	0	1	1.64
0	0	0	0	0	1.00

【図 16】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高精度で予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供する。

【解決手段】 以下の工程を含んでなる方法により冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断を行う。

(i) バルーン拡張術後再狭窄との関連が認められた6個の遺伝子多型、又はステント挿入後再狭窄との関連が認められた5個の遺伝子多型から二つ以上の多型を解析する工程、

(ii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(iii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【選択図】 図 1 6

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-233041
受付番号	50201191918
書類名	特許願
担当官	森吉 美智枝 7577
作成日	平成14年 8月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月 9日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [598091860]

1. 変更年月日 1998年 7月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 愛知県名古屋市中区栄二丁目10番19号

氏 名 財団法人名古屋産業科学研究所

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [500572649]

1. 変更年月日	2000年12月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	岐阜県可児郡御嵩町御嵩字南山2193番地の128
氏 名	財団法人岐阜県国際バイオ研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.